

## SOBRE EL TUMOR TIROTROPICO DE LA HIPOFISIS<sup>1</sup>

ISAAC COSTERO<sup>2</sup> Y ROSARIO BARROSO-MOGUEL<sup>2</sup>

Cuando, en algunos animales, se extirpa o se destruye el cuerpo tiroides, aparecen en la adenohipófisis tumores derivados de las células que elaboran la hormona tirotrópica, conocidas también como células beta. Estos tumores son trasplantables, pueden producir metástasis y siempre elaboran la hormona. Durante los primeros trasplantes, el tumor no prende si no es en animal tiroidectomizado; pero luego pierde tal dependencia y se desarrolla también en forma autónoma en el animal normal.

Los estudios de este trabajo se efectuaron en diez perros, tiroidectomizados quirúrgicamente con el fin de estudiar el comportamiento de las células argentafines, encontradas antes por los autores en el hombre y en algunos animales, y que se han podido identificar con las células tirotrópicas.

Durante las primeras ocho semanas

que siguen a la tiroidectomía, la adenohipófisis del perro desarrolla una hiperplasia adenomatosa de las células argentafines, beta o tirotrópicas, que al mismo tiempo pierden algunos de sus caracteres histoquímicos y cambian los morfológicos, de modo nunca encontrado antes. La principal transformación consiste en la desaparición de las granulaciones argentafines, mientras las células se hacen piriformes al emitir una prolongación corta y poco ramificada que termina en dilataciones bulbosas. Además, se destaca una red citoplásmica parecida a neurofibrillas y el núcleo toma aspecto vesiculoso, con grueso nucléolo granular, de manera que las nuevas células semejan neuroblastos. Esta transformación parece fugaz y tiende a desaparecer al avanzar la hiperplasia. Se discute el posible significado funcional de los cambios descritos (Gac. Med. Méx. 101: 555, 1971).

**E**S SABIDO que la hipófisis constituye un órgano encargado de varias funciones por la actividad de una reducida serie de células, que en apariencia actúan independientemente. La

morfología y la función de dichas células se relacionan a su vez con la actividad de otras. Por ejemplo, en la rata y en el ratón pueden desarrollarse tumores hipofisarios trasplantables cuando se extirpa el cuerpo tiroides (tumores tirotrópicos), cuando se destruyen con radiaciones ionizantes las cápsulas suprarrenales (tumores adre-

<sup>1</sup> Trabajo presentado en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, celebrada el 17 de febrero de 1971.

<sup>2</sup> Académico numerario. Instituto Nacional de Cardiología.

notrópicos) o cuando se somete todo el cuerpo del animal a las mismas mencionadas radiaciones, también en animales muy viejos (tumores mastotrópicos o somatotrópicos).

Los tumores tirotrópicos de la hipófisis pueden obtenerse por radiotiroidectomía, por la inyección de sustancias antitiroideas, por tiroidectomía quirúrgica o por dietas pobres en yodo.<sup>1</sup> Las experiencias clásicas pueden repetirse en otros animales. Alguna vez se han encontrado tumores tirotrópicos de la hipófisis desarrollados espontáneamente. Los tumores del ratón pueden alcanzar gran tamaño y, cuando se les mantienen tiempo suficiente, trasplantándolos de un animal a otro, pueden pesar hasta 10 g; con frecuencia producen metástasis en los ganglios regionales y siempre elaboran hormona tirotrópica.

Nuestro propósito consistió en ver si en el perro las lesiones tirotrópicas están constituídas por las mismas células en las cuales hemos encontrado granulaciones argentafines,<sup>2, 3</sup> las que posiblemente estén en relación con catecolaminas o con serotonina.

#### *Los tumores hipofisarios*

Los primeros tumores de la hipófisis se conocen científicamente desde 1892, cuando Langer<sup>4</sup> publicó su trabajo sobre quistes en la región del infundíbulo cerebral. La referencia más antigua que hemos encontrado citada en la bibliografía, relacionando la estructura de la hipófisis con la glándula tiroidea, es la de Comte<sup>5</sup> en 1898. Luego existe una larga serie de trabajos que se refieren a la estructura de

la hipófisis y a la de sus tumores, conocimientos que se encuentran íntimamente relacionados. Así, debemos citar el trabajo clásico de Benda<sup>6</sup> sobre el adenoma acidófilo y la acromegalia; también hizo historia el trabajo de Fröhlich<sup>7</sup> sobre el síndrome que hoy lleva su nombre.

La interpretación histofisiológica de la glándula pituitaria está muy lejos de considerarse resuelta y la historia bibliográfica del tema es muy complicada. Launois<sup>8</sup> describió restos embrionarios incluidos en la hipófisis anterior, consistentes en vesículas cilindricas y globos epidérmicos. El mismo autor<sup>9</sup> y en el mismo año publicó la existencia de células siderófilas en la hipófisis de la mujer embarazada; es decir, que se tiñen en forma destacada con la hematoxilina férrica de Heidenhain; aparentemente se trata de una parte de las células cromóforas, de gran interés para nuestro trabajo. Erdheim<sup>10</sup> describió los colesteatomas, considerando como tales la mayor parte de los quistes hipofisarios que, como se sabe, contienen abundante colesterol. Fichera<sup>11</sup> se refirió a las alteraciones citológicas que se producen en la glándula pituitaria consecutivas a la castración. Kon<sup>12</sup> publicó un par de artículos importantes sobre tumores raros del tracto hipofisario, pero no incluyó los de origen endocrino. Erdheim y Stumme<sup>13</sup> se ocuparon de estudiar las alteraciones hipofisarias durante el embarazo. A Kohn<sup>14</sup> le llamó la atención el pigmento de la neurohipófisis humana.

Los primeros trabajos importantes sobre las enfermedades de la glándula

pituitaria, en especial de sus tumores, parecen ser el artículo de Strada,<sup>15</sup> publicado en alemán, y el libro de Cushing,<sup>16</sup> editado en inglés. Berblinger<sup>17</sup> estudió la hipófisis en enfermos con diabetes insípida y Zuckermann<sup>18</sup> se refirió a las alteraciones hipofisarias en enfermos con aplasia del cuerpo tiroideos. El primer intento serio de relacionar la estructura normal de la hipófisis con la composición celular de sus tumores más frecuentes fue hecho por Kraus.<sup>19</sup> Es bien conocido el trabajo de Simmonds<sup>20</sup> sobre la caquexia hipofisaria.

En primer lugar llamaron al atención de los investigadores los tumores que contienen epitelio plano estratificado, de los cuales existe un excelente trabajo de Westerhof;<sup>21</sup> estos tumores sustituyen a la hipófisis o la atrofian por presión, siendo responsables generalmente de síndrome de Fröhlich. Otras veces comprimen el diencéfalo e invaden el tercer ventrículo, lo que puso de manifiesto las relaciones entre el cerebro y la hipófisis, hecho sobre el que llamó la atención Aschner.<sup>22</sup> Frente a la acromegalia de Benda, Erdheim<sup>23</sup> opuso el síndrome de la nanosomía pituitaria. No faltaron autores que relacionaron a la hipófisis con distintas formas de demencia; así, Frank<sup>24</sup> se refirió a la demencia precoz; todavía no sabemos si investigaciones semejantes tienen algún sentido real. También se intentó relacionar la hipófisis con distintos padecimientos renales.<sup>25</sup>

La tendencia a relacionar cada uno de los tipos celulares de la adenohipofisis con uno o pocos síndromes fun-

cionales, tomó cuerpo con las investigaciones de Kraus,<sup>26</sup> que abordó el problema desde su punto más difícil, el de las células basófilas. El tema había sido ya iniciado en 1919 por Berblinger,<sup>27</sup> quien le dio un impulso muy poderoso, años más tarde.<sup>28</sup> Rasmussen<sup>29</sup> hizo un estudio cuantitativo de los principales tipos celulares conocidos entonces en la hipófisis anterior y Waterston<sup>30</sup> realizó un cuidadoso estudio revisando el origen embrionario de dichas células. La porción intermedia y el lóbulo posterior nervioso de la hipófisis han sido objeto de menor interés; Rasmussen<sup>31</sup> se ocupó extensamente de las estructuras intermedias, sin relacionarlas con manifestaciones funcionales específicas; Popa y Fielding<sup>32, 33</sup> publicaron dos trabajos sobre la circulación portal que relaciona la glándula pituitaria con el hipotálamo, sin duda de importancia funcional básica. Severinghaus,<sup>34, 35</sup> completó los estudios citológicos del lóbulo anterior, usando un método original, con lo que comenzó a distinguir, entre las células basófilas, algunas variedades secundarias. La emigración de células basófilas al lóbulo posterior de la hipófisis fue notada por Rasmussen<sup>36-38</sup> en individuos hipertensos. Importancia menos conocida tienen los trabajos de Bissonnette<sup>39, 40</sup> referentes a la influencia de la luz sobre la actividad funcional de la glándula pituitaria.

Otro grupo de investigaciones importantes corresponde a los años siguientes. Wislocki<sup>41-43</sup> se ocupó de completar el estudio de la irrigación sanguínea de la región hipofisaria.

Costero y Berdet,<sup>41</sup> publicaron una extensa monografía en el Hospital General de México sobre la naturaleza histológica de 135 tumores, entre los cuales había uno inducido por trastornos endocrinos extrahipofisarios.<sup>45</sup> Shanklin<sup>46</sup> describió nódulos, que consideró neoplásicos, en el lóbulo posterior de la hipófisis. Gomori<sup>47</sup> modificó la técnica para la coloración de las células hipofisarias, tema muy importante en el que también intervinieron Ritter y Oleson.<sup>48</sup> Con ello Halmi<sup>49-54</sup> distinguió dos tipos de células basófilas, a las que atribuyó relaciones con la hormona tirotrópica y la hormona gonadotrópica, llamándolas respectivamente células beta y células delta. Otra modificación técnica interesante fue la de Gude,<sup>55</sup> especialmente aplicable a la hipófisis del ratón.

Los estudios de microscopía electrónica se iniciaron en 1954 con los trabajos de Farquhar y Rinehart;<sup>56-60</sup> en ese mismo año, Wilson y Ezrin<sup>61</sup> distinguieron tres tipos de células cromófilas. No sólo las células glandulares, sino también los vasos sanguíneos demostraron cualidades electrónicas importantes.<sup>62</sup> Por lo que se refiere a las células, también los trabajos de Yamada<sup>63, 64</sup> resultaron interesantes. Barnes,<sup>65, 66</sup> encontró células secretoras cilindricas en la *pars distalis* de la hipófisis del ratón, lo que tiene relaciones estrechas con nuestros hallazgos en la hipófisis de los perros tiroidectomizados. También usando microscopio electrónico, Hymer<sup>67</sup> estudió las alteraciones celulares que se producen en la adenohipófisis de la rata tratada con estrógenos. La porción nerviosa y la

zona intermedia de la hipófisis fueron revisadas con microscopio electrónico por Kurosumi, Matsuzawat y Shiba-saki.<sup>68</sup>

Otros varios trabajos contribuyeron a completar nuestros conocimientos actuales sobre la adenohipófisis; merecen especial mención los de Doerr-Schott, Follenius y Porte,<sup>69</sup> Rennels,<sup>70</sup> Sano,<sup>71</sup> Doerr-Schott,<sup>72</sup> Theret y Tomboise<sup>73</sup> y Yamada.<sup>64</sup> Además Rodríguez-Pérez<sup>74</sup> estudió la intervención del lóbulo intermedio de la hipófisis y Siperstein<sup>75</sup> usó el método autorradiográfico para determinar adrenocorticotropina en las células hipofisarias. El estado actual de nuestros conocimientos sobre los componentes celulares de la adenohipófisis puede consultarse en las monografías de Echave Llanos, Bade y Vilchez<sup>76, 77</sup> y Bade y Echave Llanos.<sup>78</sup>

#### *La hipófisis del individuo tiroprivo*

Las primeras experiencias que demostraron alteraciones hipofisarias consecutivas a tiroidectomía las hemos encontrado descritas en los trabajos de Alquier<sup>79</sup> y de Cimoroni.<sup>80</sup> Por otra parte, el trabajo más antiguo donde se puntualiza que, en la rata, el hipotiroidismo va seguido de completa degranulación de las células acidófilas (*sic*) de la hipófisis anterior, es el de Lebedewa,<sup>81</sup> detalles igualmente ambiguos se encuentran en el trabajo de Vivien,<sup>82</sup> quien estudió la fisiología de la hipófisis en relación con la actividad funcional del cuerpo tiroideo en un selacio y en un teleosteo. De aquí en adelante los trabajos importantes se

sucedan con rapidez. Gorbman<sup>83, 84</sup> produce tumores pituitarios tirotrópicos por radiotiroidectomía; Goldberg y Chaikoff<sup>85, 86</sup> comprueban que el hipotiroidismo crónico produce degeneración de las células acidófilas (*sic*) de la adenohipófisis y que la administración de hormona tiroidea a ratones tiroidectomizados previene la inducción de los tumores. Un trabajo especialmente importante en esta serie es el Furth y Burnett,<sup>87</sup> quienes demostraron que los tumores pituitarios consecutivos a tiroidectomía son trasplantables, pero dependientes de que el animal receptor esté también tiroidectomizado.

En 1946 publicaron Purves y Griesbach<sup>88</sup> su primer trabajo sobre el cambio experimentado por las células acidófilas (*sic*) de la glándula pituitaria en los estados con deficiencia de tiroxina; pero los tres trabajos importantes de los autores últimamente citados aparecieron en 1951,<sup>89-91</sup> el primero determinando los lugares de la glándula pituitaria de la rata donde se produce tirotropina y gonadotropina; el segundo, proponiendo el método de Gomori para caracterizar en los cortes histológicos las células productoras de tirotropina; y el tercero insistiendo sobre temas técnicos a modo de corolario del anterior. En dichos cuatro trabajos se contienen ideas nuevas de la mayor importancia: por primera vez se llaman células "tirotrofas" a las células beta, puesto que producen "tirotrofina";\* también por primera

vez se especifica que son las células beta, productoras de tirotropina, las que dan origen a las células de la tiroidectomía, capaces de regresar a su aspecto normal por efecto de la tiroxina; señalan que la total ausencia de granulaciones beta en el cuerpo pituitario de las ratas sin tiroides es compatible con la presencia de tirotropina en la glándula, aunque sea en cantidad disminuida; además, en tan importantes trabajos se determina que las bien conocidas alteraciones producidas en los animales castrados en la hipófisis anterior son debidas a una espectacular hiperplasia, hipertrofia y vacuolización progresiva de las células delta o células gonadotrópicas; esta alteración por las hormonas sexuales es fácil de producir en la rata, pero no en el ratón.

El conocimiento de los tumores tirotrópicos progresó con el trabajo de Furth, Gadsden y Burnett<sup>92</sup> a quienes les correspondió demostrar que en el curso de trasplantaciones positivas, los crecimientos pituitarios adquieren autonomía y pueden ser injertados con

pectivamente; Purves y Griesbach<sup>88</sup>); éstas eran las que, como la tiroxina o la hormona del crecimiento de Evans, intervienen acelerando el metabolismo orgánico en conjunto o en alguna de sus facetas; en tanto que las hormonas trópicas influyen sobre la actividad específica de otras glándulas endocrinas, como sucede con la hormona, por eso llamada tirotrópica. Sin embargo, tan conveniente distinción se ve frecuentemente desdénada y ambas denominaciones se usan como sinónimas, según la preferencia de los investigadores. Por otra parte, el error de considerar acidófilas o cromóforas a las células tirotrópicas, que hoy se aceptan dentro del grupo de las basófilas, es reflejo de las dificultades técnicas que siempre llevó aparejado el estudio histológico de la adenohipófisis.

\* Inicialmente se distinguía con precisión entre hormonas trópicas y hormonas tróficas (tropinas o tropas y trofinas o trofas, res-

éxito en el ratón normal; después de pocos pases en huéspedes tiroidectomizados, crecen hasta mejor en el animal normal; el tumor segrega durante largo tiempo tirotropina y posiblemente elabora gonadotropinas.

Trabajos tan importantes como los mencionados en el párrafo anterior fueron ampliamente confirmados y completados por otros cinco consecutivos de Halmi.<sup>50-54</sup> Bielschowsky encontró tumores pituitarios tirotrópicos en animales que habían sido expuestos a la acción de los rayos X.

Nueva comprobación de los hechos anteriormente mencionados puede encontrarse en los trabajos de Furth, Burnett y Gadsden,<sup>93</sup> Gadsden y Furth,<sup>94</sup> Halmi, Spirtos, Bogdanove y Lipner.<sup>95</sup> Tumores tirotrópicos fueron obtenidos también por Moore, Brackney y Bock, mediante el uso de compuestos anti tiroideos. La arquitectura electrónica de las células tirotrópicas fue determinada por Farquhar y Rinehart;<sup>96</sup> en la rata se trata de células angulares que contienen granos de secreción finos y mal definidos; de ordinario no se localizan directamente junto a los sinusoides. Los caracteres mencionados hacen contraste con los de las células gonadotrópicas, que son redondas, contienen gránulos densos y grandes, y se localizan junto a los vasos sinusoides. Después de la tiroidectomía, las células tirotrópicas se agrupan y muestran grandes vesículas cuya morfología varía mucho de una célula a otra y en las diferentes glándulas, aunque su tamaño aumenta en general con el tiempo transcurrido desde la operación.

### Comentarios a la bibliografía

Un comentario importante puede deducirse del estudio de la bibliografía. En subsiguiente trabajo de Furth<sup>97</sup> se describen con gran detalle las alteraciones morfológicas características de los tumores pituitarios trasplantados, tanto dependientes como autónomos, inducidos originalmente por tiroidectomía. Los tumores dependientes están compuestos —según el autor mencionado— por células cromóforas (*sic*) de tamaño y forma homogéneos; no hay células cancerosas (*sic*). Los tumores autónomos presentan anaplasia característica de neoplasias malignas, también necrosis, fibrosis, hemorragia y hemosiderosis, como fenómenos regresivos. Las células cromóforas (*sic*) son capaces de segregar grandes cantidades de tirotropina. Los tumores autónomos causan estimulación del tiroide con formación de adenomas que pueden alcanzar los ganglios linfáticos. Huéspedes radiotiroidectomizados que portan grandes tumores, pueden mostrar también estimulación gonadal, la que falta en los huéspedes con tumores autónomos.

He aquí un conflicto para el lector acucioso: los primeros trabajos de Lebedewa,<sup>81</sup> también los de Goldberg y Chaikoff,<sup>85, 86</sup> expresan que las lesiones de la hipofisectomía asientan en células acidófilas; más tarde, con la aparición del método del ácido periyódico-Schiff y las modificaciones técnicas de Gomori, las células tirotrópicas derivan de las células beta,<sup>88</sup> es decir, de una variedad de células basófilas; finalmente, Furth<sup>97</sup> nos habla

de que los tumores tirotópicos están formados por células cromóforas. Estas discrepancias son más aparentes que reales, y dependen casi enteramente de la técnica: las reacciones del citoplasma glandular cambian considerablemente con la fijación del tejido y con el modo de usar los colorantes durante la elaboración de las preparaciones, también con la especie animal utilizada. Según nuestra experiencia, la correcta es la idea de Purves y Griesbach,<sup>88</sup> quienes distinguen como células beta a las basófilas secretoras de la hormona tirotrópica, y como células delta a las elaboradoras de hormona gonadotrófica.

Todavía queremos añadir algunos comentarios a los trabajos más modernos sobre el tema. Halmi y Gude<sup>93</sup> puntualizan que las células ancestrales del tumor pituitario tirotrópico dan las reacciones con el método tricrómico, el del ácido peryódico-Schiff y el de la aldehído-fuchsina. Las alteraciones encontradas en la hipófisis durante la administración de dosis destructivas de <sup>131</sup>I están localizadas en el lóbulo anterior y pueden clasificarse en cuatro períodos. Ya a los diez días las granulaciones tingibles con aldehído-fuchsina de las células beta están completamente ausentes y las células se han transformado en las típicas de la tiroidectomía, cuyo citoplasma es negativo a la aldehído-fuchsina y se tiñe sólo débilmente, o no se tiñe, con ácido peryódico-Schiff. A los 60 días, dichas células están completamente desarrolladas y parecen comprender la mitad del volumen del lóbulo anterior. Esta descripción corresponde al ratón;

si se comparan con las células de la tiroidectomía de la rata, revelan las siguientes diferencias: *a)* el patrón de distribución en el ratón es en placas; *b)* hay mayor variabilidad de tamaño, con algunas células enormes, hasta de 100 micras de diámetro; *c)* la vacuolización no es la regla en el ratón y, si ocurre, queda relegada al borde del citoplasma, donde las vacuolas se hacen emergentes; *d)* pueden aparecer vacuolas citoplásmicas hialinas aisladas o múltiples, cuyo contenido es ligeramente positivo al ácido peryódico-Schiff y no son coagulables por los fijadores ácidos en la rata; *e)* las gotitas coloides positivas al ácido peryódico-Schiff son menos frecuentes en el ratón y nunca aparecen tan densas como en la rata; y *f)* las figuras mitóticas son más frecuentes en el ratón. Las células delta no presentan alteraciones a los 10 días; sin embargo, a los 60 días aparecen agrandadas y con muchas granulaciones. Las células acidófilas, que aparecen tan claramente degranuladas en ratas, no aparecen afectadas en el ratón durante el período inicial. A los 120-150 días alcanzan el máximo desarrollo las células de la tiroidectomía y hay un posible descenso en el número de células acidófilas no degranuladas. La diferencia principal con el período inicial consiste en la presencia de gran número de células delta hipertrofiadas; son intensamente positivas al ácido peryódico-schiff, negativas a la aldehído-fuchsina, tienen un aparato de Golgi prominente y con frecuencia una vacuola hialina única; su semejanza con células de la castración de

la rata es clara. Adenomas diminutos aparecen entre 6 y 10 meses después de la tiroidectomía; su tamaño varía desde pequeñas agrupaciones celulares no muy distintas de las normales, hasta ocupar medio lóbulo anterior. Aunque las células que constituyen los adenomas se comportan como cromóforas y están aparentemente sin gránulos, son más grandes que las cromóforas normales, tienen límites correctos y parecen células de tiroidectomía sin vacuolas. No se encuentran células delta prominentes y agrandadas. Voluminosos tumores con más de 5 mm de diámetro se encontraron después de diez meses del tratamiento quirúrgico; la estructura normal está borrada y sólo pueden distinguirse restos del parénquima normal, muy comprimidos por el tumor, particularmente en la periferia. Las células tumorales son cromóforas y parecen pequeñas células de tiroidectomía con bordes mal definidos; hay algunas figuras mitóticas.

Sólo unos pocos trabajos más merecen mención en este breve comentario. Axelrad y Leblond produjeron tumor pituitario tirotrópico con dieta pobre en yodo. Furth y Clifton<sup>1</sup> publicaron una extensa monografía en la que revisan los tumores tirotrópicos; de ellos tomamos los datos siguiente. Tales tumores pueden inducirse por deficiencia tiroidea sostenida mediante uno de los cuatro procedimientos clásicos: radiotiroidectomía, tiroidectomía quirúrgica, compuestos antitiroideos y dieta pobre en yodo. El efecto puede detenerse o interrumpirse con la administración de hor-

mona tiroidea. Tumores tirotrópicos primarios pueden ser trasplantados sólo a animales con marcada deficiencia hormonal tiroidea, pero no a los normales. Rara vez se han encontrado tumores tirotrópicos espontáneos en animales que habían sido expuestos a los rayos X. Los tumores tirotrópicos trasplantados adquieren gran tamaño y pueden pesar hasta 10 gramos, así como producir metástasis en los ganglios regionales; constituyen una rica fuente de hormona tiroidea, cuya cantidad varía con la cepa, el pasaje y los caracteres del tumor. Inmediatamente después de su aislamiento, el contenido hormonal de algunos tumores es hasta 10 veces el de la glándula pituitaria de la oveja o del buey; pasajes sucesivos se acompañan de disminución gradual de la secreción de la hormona. La concentración de hormona tirotrópica en el suero sanguíneo del ratón con grandes tumores es cerca de una unidad por mililitro aproximadamente 2,000 veces el nivel normal. La disminución en la cantidad de hormona en las localizaciones extracraneales del tumor pueden deberse a la falta de conexiones con los centros hipotalámicos, mismos que favorecen la elaboración de la hormona. Más tarde el tumor puede adquirir autonomía y prender fácilmente en animales normales, con tiroides; entonces la concentración de hormona tirotrópica disminuye y en algunos tumores altamente autónomos, cesa enteramente. Después de varias generaciones en pasajes sucesivos, casi todos los tumores tirotrópicos trasplantados se hacen autónomos; sin embargo, el

estado dependiente completo, al contrario de lo que pasa en la mayor parte de los tumores endocrinos, perdura durante varios años, lo que hace de la neoplasia un material excelente para el estudio de la transformación desde la dependencia hasta la completa autonomía. Cuando la autonomía se alcanza y el tumor prende en el ratón normal, el tiroides de los animales huéspedes constituye un excelente indicador de la cantidad de tirotrópina segregada: en tumores altamente funcionales, el tiroides se agranda mucho, desarrolla nódulos adenomatosos que pueden metastatizar en los ganglios linfáticos regionales e invadir los vasos sanguíneos. Sin embargo, los adenomas tiroideos metastásicos son totalmente dependientes y no pueden ser trasplantados a individuos normales. Técnicas histoquímicas como el método tricrómico, el del ácido peryódico-Schiff y de la aldehído-fuchsina no han servido, en manos de los autores, para identificar sustancias tirotrópicas en los tumores secretantes, aun cuando sus probables células ancestrales dan esas reacciones. Sobre la base de reacciones histoquímicas conocidas, esas sustancias tirotrópicas han sido clasificadas como cromóforas; pero veinte tumores cromóforos se probaron en estudios de trasplatación, y todos resultaron secretores. Finalmente, con el microscopio electrónico, las células funcionantes del tumor tirotrópico demuestran contener granulaciones ovoideas de secreción, algunas de las cuales se ven rodeadas por una membrana y parecen proceder de una estructura sacular.

## Material y métodos

### a) *Animales de experiencia*

El doctor Pedro A. Serrano, Jefe del Laboratorio de Hormonas del Instituto Nacional de Cardiología, nos pidió en 1964 que le estudiásemos, desde el punto de vista histológico e histoquímico, los cerebros de 30 perros de raza mestiza, con peso entre 15 y 18 Kg, de los cuales 15 habían sido tiroidectomizados. El objeto del trabajo de Serrano era mostrar, en forma sintetizada, algunos de los aspectos básicos más importantes de las relaciones neuroendocrinas y abordar un capítulo específico desde el punto de vista experimental: los cambios en la concentración de serotonina tisular en diferentes regiones del cerebro del perro tiroidectomizado, comparados con las concentraciones halladas en un lote de animales normales.<sup>99</sup> El motivo de nuestra intervención fue que la serotonina se deposita en las células que la contienen en forma de granulaciones argentafines, como es sabido desde los trabajos de Masson,<sup>100</sup> Erspamer y Asero.<sup>101</sup> Hasta ahora hemos fracasado en demostrar sustancias argentafines en el encéfalo normal del hombre y de varias especies animales, si se exceptúa el llamado pigmento de desgaste, cuya argentafinidad se conoce desde Cajal, pero que parece independiente de las catecolaminas y de la indolalquilamina. Serrano tenía interés en saber si, al acumularse la serotonina en el encéfalo, la hipófisis y la epífisis de los animales tiroidecto-

mizados, era posible reconocerla histotóxicamente.

Los resultados en busca de serotonina argentafín en el cerebro de los perros tiroidectomizados resultaron negativos. Pero, al mismo tiempo, estudiamos la hipófisis de los mismos perros, ya que como publicamos anteriormente,<sup>8</sup> la argentafinidad de las células del lóbulo anterior de la hipófisis parece un fenómeno secundario a que dichas células deben recoger, eliminar y eventualmente almacenar la serotonina elaborada en el encéfalo. Decíamos entonces: "Este punto de vista está de acuerdo con las ideas de Alvarez Buylla, quien sustituye en perros la glándula pituitaria por injertos de diferente naturaleza histológica: glándulas salivales y cápsula suprarrenal principalmente. Las funciones de la hipófisis se mantienen cuando los injertos prenden, como si el órgano almacenase y distribuyese en forma inespecífica las hormonas producidas en el encéfalo y no interviniese esencialmente en su elaboración". Es decir, si aumenta considerablemente la serotonina cerebral e hipofisaria en los animales operados,<sup>9</sup> es muy probable que las células argentafines presenten alteraciones de alguna clase. Nuestro propósito fue estudiar la naturaleza de tales posibles alteraciones.

De los quince perros tiroidectomizados, utilizamos diez, que se sacrificaron en momentos variables: dos, 48 horas después de la operación quirúrgica, dos a los ocho días, dos a las tres semanas, dos a las siete semanas y dos a los dos meses.

## b) *La técnica histológica*

Las técnicas histológicas empleadas con resultados positivos en este trabajo son las siguientes.

Hematoxilina y eosina, para observación general y poder hacer estudios comparativos con los resultados obtenidos por otros autores; ácido periyódico-Schiff, que es tan útil para reconocer las células tirotrópicas; el método policrómico de Alvarez, que diferencia correctamente en la hipófisis del perro los cuatro tipos celulares básicos: células cromóforas, células acidófilas, células beta y células delta; y los métodos de impregnación para sustancias argentafines: el de Río Hortega para "pigmentos y prepigmentos", y la modificación de Barroso-Moguel usada fructuosamente en las granulaciones argentafines del cuerpo carotídeo y de sus tumores. Las técnicas con anilinas que hemos mencionado están publicadas en todos los libros de la especialidad, por lo que no merecen explicarlas en detalle. Las técnicas argentínicas son menos conocidas pero pueden encontrarse en artículos nuestros anteriores.

Técnica de Río Hortega para "pigmentos y prepigmentos".

Sus tiempos principales son los siguientes:

1. Fijación de la pieza en solución acuosa de formol al 10% durante no menos de dos semanas; conviene que la pieza no tenga más de 3 mm de espesor y que el volumen de la solución fijadora sea cuando menos diez veces superior al de la pieza. No se aconseja calentar el fijador, que

debe permanecer a la temperatura del laboratorio.

2. Cortes en el microtomo de congelación; el espesor debe ser variable entre 10 y 25 micras; los cortes más delgados suelen dar mayores detalles sobre la estructura celular, sobre todo cuando se tiñen después de la plata con anilinas para completar la imagen histológica; pero los cortes gruesos dan una reacción histoquímica más contrastada y permiten seguir las prolongaciones celulares tortuosas durante más largo trayecto.

3. Lavado de los cortes en agua destilada; este lavado debe ser breve, no mayor de 10 minutos.

4. Se sumergen media docena de cortes, como de 1 cm<sup>2</sup> de superficie cada uno, en un pocillo de vidrio de 10 ml de capacidad, que se ha llenado con solución acuosa de nitrato de plata al 2%. La solución puede tenerse preparada, si se emplea para conservarla un frasco color topacio no usado para otro objeto, bien limpio y con tapadera de rosca; a pesar del color topacio del cristal, el frasco conviene no exponerlo a la luz directa muy intensa. La solución de nitrato de plata conteniendo los cortes se calienta suavemente sin sobrepasar los 60°C; es decir, el pocillo debe poderse sostener con los dedos sin quemarse. Conviene agitar la solución con los cortes en forma frecuente. Lo mejor es tapar el pocillo con un vidrio de reloj, en forma que quede una burbuja de aire sobre la solución argéntica, colocar en el pocillo así cubierto sobre una alambarrera metálica protegida con asbesto, y calentar con una

lamparilla de alcohol; la burbuja de aire sirve de agitador, la alambarrera con asbesto evita un calentamiento excesivo o irregular, y la llama de la lámpara de alcohol se regula muy fácilmente cambiando la longitud de la mecha. Al calentarse, los cortes van adquiriendo color tabaco claro; conviene mantener el calentamiento mientras el color de los cortes aumente; en general bastan 10 a 20 minutos a los 60°C para que el color alcance su máximo.

5. Lavar rápidamente los cortes con agua destilada.

6. Pasarlos a otro pocillo semejante al anterior, que ahora contiene solución de carbonato de plata de Río Hortega a la que se añaden 3 gotas de piridina. De manera semejante a como explicamos en el tiempo 4, los cortes se mantienen en agitación frecuente a 60°C aproximadamente, tiempo suficiente para que el color tabaco claro adquirido en el nitrato de plata se refuerce considerablemente. Diez a veinte minutos son suficientes para lograr el objeto. Se evitará destapar el pocillo porque al hacerlo se producen precipitados; por esta misma razón, el uso del vidrio de reloj es indispensable durante la impregnación en el carbonato caliente.

El carbonato de plata de Río Hortega se prepara de la manera siguiente:

En una probeta que no tenga otro uso y bien lavada con agua destilada se mezclan:

Solución acuosa de nitrato  
de plata al 10% . . . . . 10 ml  
solución acuosa de carbona-

to de sodio anhidro al  
2.5% ..... 40 ml

Entonces se forma un precipitado cremoso de tonos amarillentos muy pálidos; si el precipitado es muy granuloso y tiene tonos grises o negros, las soluciones originales no fueron apropiadas. Lo inapropiado de las soluciones no es fácil de determinar; la experiencia nos ha enseñado que puede consistir en que el nitrato de plata sea purísimo, para análisis, lo que no parece conveniente; prefiriéndose un nitrato de plata no exento de ciertas impurezas. Otra razón frecuente de que el carbonato de plata forme precipitado gris negruzco consiste en que el carbonato sódico sea también demasiado puro; entonces debe probarse con carbonato sódico cristalizado (del que se emplea doble concentración) o se añade un pequeño cristal de carbonato potásico a la solución de carbonato sódico. Aparentemente, el mejor carbonato sódico para hacer carbonato de plata de Río Horteiga es el de una solución vieja, mantenida dos o tres meses antes en el laboratorio.

El precipitado cremoso y amarillento se disuelve, en seguida de formado, añadiendo directamente a la mezcla de soluciones que lo originaron amoníaco químicamente puro y bien concentrado, gota a gota, en forma que no quede en exceso; para conseguirlo, debe quedar un poco de precipitado sin disolver. Se espera que este precipitado caiga en el fondo de la probeta, para decantar el líquido al frasco, bien limpio, color topacio, que se use con este sólo objeto, y se añade

agua destilada hasta completar 100 ml. La conservación de este reactivo no es permanente, y deberá renovarse si se precipita o si han pasado más de 4 semanas.

7. Pasar rápidamente los cortes por agua destilada.

8. Sumergir los cortes en un tercer pocillo conteniendo solución acuosa de cloruro de oro amarillo al 1/500. El tono tabaco oscuro adquirido por los cortes en el carbonato de plata palidece rápidamente; entre 1 y 5 minutos el efecto decolorante llega a su máximo; entonces se calientan los cortes en la solución de oro hasta que se alcanzan los 60°C aproximadamente, con lo que la coloración se recupera.

9. Se sumergen los cortes en solución acuosa de hiposulfito sódico al 5%, donde recuperan la transparencia y la flexibilidad que de ordinario pierden durante la doble impregnación argéntica. En ocasiones los cortes se flexibilizan mejor y la coloración adquiere mayor transparencia si al hiposulfito se le añade una gota de amoníaco.

10. Lavado abundante, coloración eventual del fondo con anilinas, deshidratación, aclaramiento y montaje.

Este método fue empleado por su autor, el profesor Pío del Río Horteiga, para demostrar el pigmento melánico, que resulta destacado en forma de granulaciones negras. El resto de las estructuras suele quedar tan pálido, que a veces resulta útil emplear una coloración de contraste que tñe los núcleos; nosotros usamos para ello

con preferencia la fuchsina fenicada acética de Gallego. Si la impregnación en el carbonato de plata o el virado en oro se fuerzan, algunas estructuras, en especial las fibras colágenas, tienden a teñirse porque la plata se reduce por la acción prolongada del calor. La mejor reacción argentafín, con sus caracteres histoquímicos más puros, se obtiene con impregnaciones moderadas y sin usar coloraciones de contraste.

Modificación de Barroso-Moguel al método anterior.

En determinadas circunstancias, el método de "pigmentos y prepigmentos" de Río Hortega produce una fina, delicada y perfecta reacción argentafín, por ejemplo en las células de Kultschitzky en el intestino y en las células argentafines directas en el tumor del cuerpo carotídeo. Pero otras veces, siendo negativa la reacción argentafín según el método clásico, se hace positiva con una sencilla modificación, que es como sigue:

Antes de la impregnación de los cortes en la solución de nitrato de plata (tiempo 4) y, por lo tanto, como colofón del lavado del tiempo 3, los cortes se sumergen en una solución a partes iguales de piridina, amoníaco y alcohol de 96°. Esta mezcla se prepara en el momento, en cantidad de 25 ml para 6 cortes, cada uno de 1 cm<sup>2</sup> de extensión. La mezcla se mantiene tapada y se agita de cuando en cuando. El tiempo de permanencia de los cortes en esta mezcla fuertemente alcalina es variable y clave para obtener un buen resultado. Como regla general, el tiempo óptimo suele estar

alrededor de las 4 horas; rara vez es menor de 2 horas.

Todos los demás tiempos de la técnica son los mismos ya explicados. Los resultados son también similares; sin embargo, aparte de aparecer argentafinidad en sitios donde con la técnica clásica resultó negativa, se ven muy destacadas fibras nerviosas intersticiales, verosíblemente adrenérgicas

La mezcla de piridina, amoníaco y alcohol de 96° había sido ya empleada por Río Hortega antes de la impregnación de cortes hechos tras fijación muy corta (12 a 24 horas), con objeto de sumergirlos después durante muy pocos minutos en frío en carbonato de plata y reducirlos de inmediato en forma directa en solución acuosa de formol al 1%, agitando violentamente, con lo que se obtiene una coloración muy brillante a veces de los macrófagos, cuyo citoplasma atrae la plata usada en las condiciones antes dichas. En opinión de Río Hortega, la solución "rejuvenece" los tejidos y elimina totalmente el formol retenido por los cortes histológicos. En el caso de la técnica para argentafinidad, nos parece que la mezcla debe disolver cubiertas de naturaleza lipoidea que protegen a ciertas estructuras argentafines de la coloración con el método clásico.

## Resultados

### a) *Hipófisis normal*

La arquitectura general de la hipófisis del perro normal es bien conocida

y no necesita por ello de mayor explicación. Pero ignorábamos la reacción de los diferentes tipos celulares a las técnicas de plata que, según expresamos al hablar de los métodos, nos dieron resultados originales. En consecuencia, hicimos dichas técnicas en la hipófisis del perro normal, con los resultados siguientes:

Las células cromóforas y las células acidófilas resultan de distinción difícil entre sí cuando se usa la técnica de Río Hortega para "pigmentos y pre-pigmentos". Sin embargo, las células acidófilas aparecen con granulaciones mejor definidas que las cromóforas; sobre el citoplasma de éstas puede depositarse la plata en forma pulverulenta, pero no definitivamente granulosa; sin embargo, repetimos, la técnica no es adecuada para reconocer las células eosinófilas. Las células basófilas, en cambio, aparecen de un tono rojizo por el virado áurico, lo que permite distinguirlas con suficiente seguridad; además, el tamaño y la topografía de las células, también la situación de sus núcleos, permiten establecer las diferencias que señalan las células beta frente a las células delta. Como se ven en la figura 1, éstas son más pequeñas, su núcleo oscuro está de ordinario marginado, tienen formas redondeadas, sus granulaciones son pequeñas, relativamente escasas e irregulares, y constituyen amplias placas situadas en las porciones profundas de los lobulillos; en tanto que las células beta son más grandes, tienden a la forma poliédrica, presentan un voluminoso núcleo claro central, exhiben granulaciones gruesas y bien definidas,

y se sitúan en los límites de los lobulillos, cerca de los vasos sinusoides. (Fig. 2).

Según publicamos anteriormente<sup>8</sup> la glándula pituitaria normal del hombre y de los animales superiores contienen gran cantidad de células argentafines. "Un análisis comparativo entre preparaciones convencionales y las impregnaciones argentícas" —decíamos entonces— "nos llevó a la convicción de que las células argentafines son parte o todas las conocidas actualmente como cromóforas, llamadas así porque no tienen granulaciones intracitoplásmicas acidófilas ni basófilas, y que pueden tener transiciones con las células basófilas. No nos es posible por el momento —añadimos—, afirmar que todas las células cromóforas son argentafines, porque la intensidad de la reacción argentafín es variable, como si se tratase de elementos secretores, y no podemos saber todavía si las células sin granulaciones carecen de capacidad para elaborarlas o están en período de reposo... Para comprobarlo hemos teñido simultáneamente las células acidófilas con fuchsina ácida o con orange G, y las células argentafines con plata; también, por otra parte, las células basófilas con azul de metileno, junto a las células argentafines. De los adenomas hipofisarios, son los de células cromóforas los que se comportan como tumores argentafines... Las células argentafines (de los adenomas cromóforos) están saturadas de granulaciones, como las de Kultschitzky de la mucosa intestinal. De los siete adenomas cromóforos que hemos estudiado hasta ahora, la reac-

ción ha mostrado todas las gamas de intensidad. De ordinario todo el tumor es débil o intensamente argentafín; dentro del mismo caso, aunque haya células con tonos diferentes, predominan las de argentafinidad semejante. El descubrimiento de que el adenoma cromóforo de la hipófisis es un tumor argentafín y que las células cromóforas de la hipófisis normal contienen grandes cantidades de granulaciones argentafines, nos plantea de inmediato el problema de su interpretación

No nos parece verosímil que, conocida la segura capacidad del sistema nervioso para elaborar adrenalina y noradrenalina, las catecolaminas del encéfalo provengan del lóbulo anterior de la hipófisis... Más bien nos parece que las células argentafines del lóbulo anterior de la hipófisis representan normalmente un papel secundario, semejante, al de las células de Kultschitzky en el tracto digestivo. Es decir, recogen, eliminan y eventualmente almacenan catecolaminas, quizá también serotonina, elaboradas en el encéfalo".

La demostración de las células argentafines adquiere su mayor belleza cuando se utiliza la modificación de Barroso-Moguel a la técnica clásica de Río Hortega. En el perro se obtienen resultados semejantes a los que se ven en la figura 2. Después de la experiencia adquirida en el perro normal, no cuesta gran esfuerzo convenirse que las células argentafines del lóbulo anterior de la hipófisis son en realidad las células beta o tirotrópicas, no las cromóforas como pensamos en el trabajo ampliamente comenta-

do en el párrafo anterior. Nuestro error original fue el mismo que cometieron otros investigadores que nos precedieron en la interpretación de las células de la tiroidectomía.<sup>81, 85, 86, 88</sup> Es decir, las reacciones histoquímicas de las células hipofisarias son de difícil interpretación, sobre todo cuando pierden las granulaciones y parecen células cromóforas. Nótese, en la misma figura 2, cómo las células que toman la plata son grandes, poliédricas, con núcleo claro central y situadas en los bordes de los lobulillos, caracteres todos ellos propios de las células beta.

En vista de los nuevos resultados, hemos realizado una revisión de las preparaciones microscópicas correspondientes a nuestro trabajo anterior. Las células se ven independientes de las argentafines con suficiente seguridad. Sin embargo, una crítica estricta de estos resultados pudiera poner objeciones importantes a su interpretación; en efecto, la coloración acidófila no es definitivamente pura con ninguno de los dos colorantes empleados, sin duda debido a la impregnación anterior con plata. Hay acidofilia difusa en células dudosamente acidófilas, y el tono negro de la argentafinidad pudiera enmascarar o impedir la fijación subsiguiente del colorante ácido. La solución amoniacal de plata, fuertemente alcalina, puede, además, cambiar las condiciones histoquímicas para demostrar acidofilia en las granulaciones normales. Crítica semejante, pero todavía más poderosa, podría hacerse de la demostración con anilinas de la basofilia en las células beta

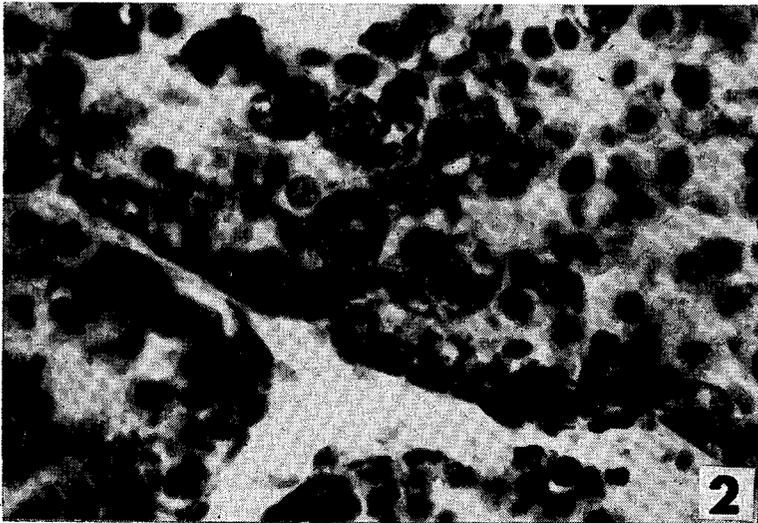
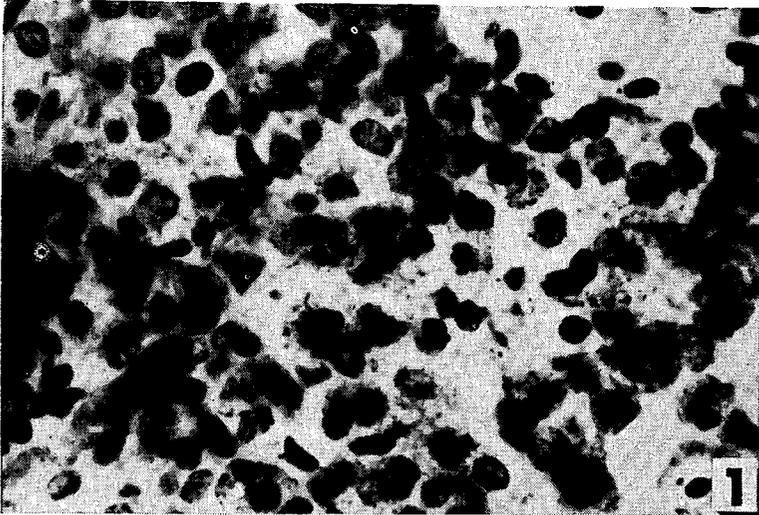


FIG. 1. Hipófisis normal de perro. El tono rojizo que la impregnación argéntica confiere a las células basófilas, aparece en el grabado como negro o muy oscuro. Método de Río Hortega. X 600.

FIG. 2. Hipófisis normal de perro. Células argentafines que ocupan las márgenes de los lobulillos glandulares de la adenohipófisis y presentan los caracteres que corresponden a las células beta o tirotrópicas. Método de Barroso-Moguel. X 600.

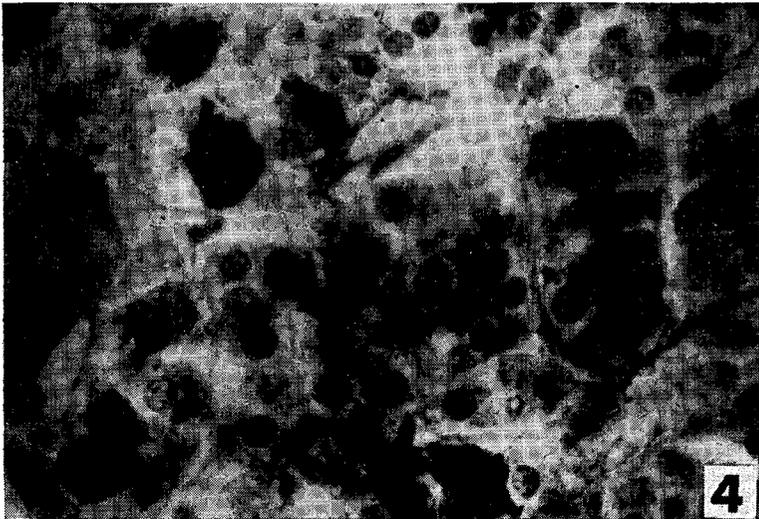
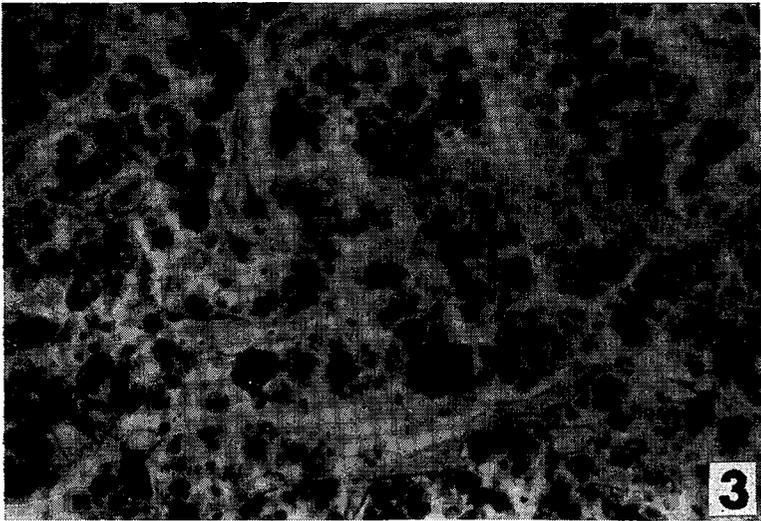


FIG. 3. Hipófisis humana normal. Células argentafines del lóbulo anterior; nótese su abundancia y la máxima intensidad con la que dan la reacción histoquímica. Método de Barroso-Moguel, X 250.

FIG. 4. Un detalle de la misma preparación de la figura anterior, en la que destacan las granulaciones intracitoplásmicas de las células argentafines, con distinta densidad en cada una de ellas. Método de Barroso-Moguel, X 600.

y delta, después de la impregnación argéntica. En realidad nosotros emitimos la hipótesis de que las células argentafines de la glándula pituitaria anterior, tan evidentes como puede comprobarse en las figuras 3 y 4, obtenidas sin coloración de contraste, eran homologables a las células cromóforas, basados sobre todo en el resultado conseguido en los adenomas hipofisarios, llamados cromóforos porque sus células no tienen granulaciones tingibles por anilinas ácidas ni básicas.

#### b) *Hipófisis del perro sin tiroides*

Convencidos de que las células argentafines de la hipófisis anterior eran las células beta o células tirotrópicas, nos pareció que, en el material de que disponíamos, deberíamos de encontrar transiciones entre células argentafines normales y las células del tumor tirotrópico. En efecto, después de la tiroidectomía, las granulaciones argentafines palidecen paulatinamente hasta desaparecer; a las tres semanas se produce el momento más oportuno para ver, no sólo la palidez de la granulación argentafín, sino también para reconocer las transformaciones morfológicas inesperadas que se producen en las células beta.

Un campo característico de este período está reproducido en la figura 5; las células argentafines presentan fenómenos degenerativos tales como formas desusadas, gran hinchazón del citoplasma, núcleos marginados, a veces múltiples, y aumento en número. Entre las formas desusadas llama la atención

la tendencia al alargamiento del cuerpo celular, que se estira como se ve ya en una de las células comprendidas en la figura 5. Pero, para demostrar el alargamiento, hemos elegido la figura 6, en la cual todas las células están más o menos estiradas. Nótese que, en los puentes citoplásmicos producidas por el estiramiento, la argentafinidad es máxima, en tanto que las otras regiones del citoplasma palidecen y se llenan de pequeñas vacuolas. Con esta evolución, y sin necesidad de que el citoplasma se estire, el núcleo se hace aún más pálido que en los elementos normales y desarrolla un gran nucléolo. De las cuatro células argentafines comprendidas en la figura 7, tres tienen grueso nucléolo en su núcleo vesiculoso y una de ellas se ha estirado hasta presentar una prolongación que al principio ya es filamentosa, aunque en seguida se ensancha en un bulbo protoplásmico vacuolado. El conjunto de células argentafines al cabo de las tres semanas, en la hipófisis anterior del perro tiroidectomizado, tiene el aspecto morfológico que reproducimos en la figura 8, tomada a menor aumento que las anteriores. Para notar los cambios patológicos, compárese con la figura 3.

Poco a poco las células argentafines van perdiendo afinidad por la plata y las granulaciones intracitoplásmicas; pero se conservan siempre argirófilas y muy grandes. Las figuras 9 y 10 nos sirven para comparar dos momentos en el desarrollo del tumor tirotrópico; la figura 9 contiene células hipofisarias pequeñas, semejantes a las normales, en tanto que en la figura

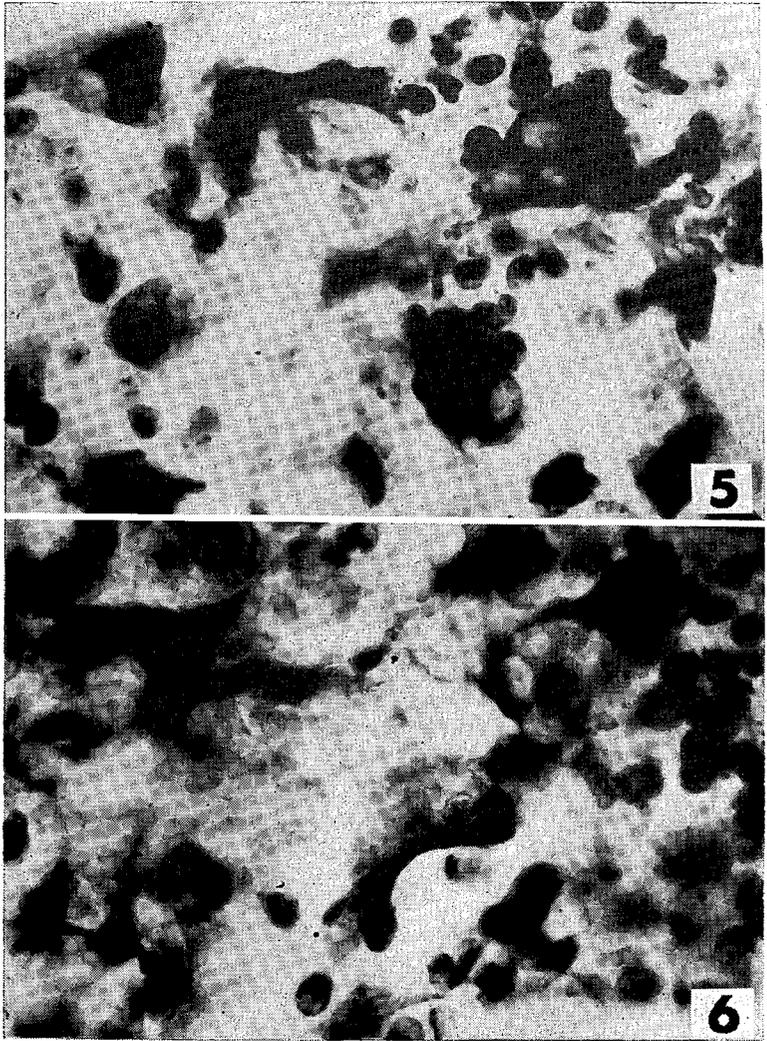


FIG. 5. Células argentafines en la adenohipófisis del perro, 3 semanas después de la hipofisectomía. Sus formas son anormales, los núcleos están marginados y a veces son múltiples. Método de Barroso-Moguel. X 600.

FIG. 6. Otro campo semejante al de la figura anterior donde se pone de manifiesto el alargamiento del cuerpo celular en las células argentafines y la transformación vesicular del núcleo. Método de Barroso-Moguel. X 600.

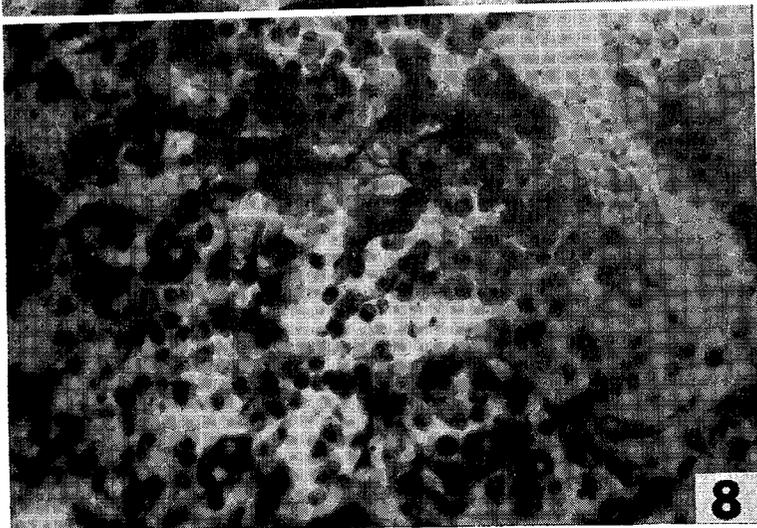


FIG. 7. Células argentafines alteradas tras 3 semanas de tiroidectomía. El núcleo muestra contenido transparente y grueso nucléolo granular, de tipo neuroide. El citoplasma de una de ellas, en el centro de la figura, emite una prolongación corta y ensanchada en bulbo terminal. Método de Barroso-Moguel. X 600.

FIG. 8. El mismo campo del que se tomó la figura anterior, ahora visto con objetivo panorámico, para demostrar el aspecto general de la transformación morfológica de las células argentafines a la tercera semana de la tiroidectomía. Método de Barroso-Moguel. X 250.

10 vemos las células grandes de la tiroidectomía. Para que la comparación pueda ser efectiva, las dos microfotografías están tomadas con el mismo aumento. Las células grandes empiezan a desarrollarse a partir de las tirotrópicas perivasculares, situadas en el borde los lobulillos. Cada vez son más abundantes las células grandes, hasta dominar por completo a las pequeñas, como se nota en las figuras 11 y 12. En esta última, tomada a gran aumento, son notables los caracteres de las células del tumor tirotrópico: formas redondeadas o piriformes, citoplasma finalmente granuloso y ya no argentafín, núcleo central grande y vesiculoso.

El armazón conectivo del tumor tirotrópico es alveolar, semejante al del lóbulo anterior de la hipófisis normal.

### c) *Aparición de prolongaciones celulares*

El hallazgo más inesperado durante nuestras investigaciones fue el desarrollo de prolongaciones filamentosas en las células beta durante la formación del tumor tirotrópico. Los primeros filamentos encontrados estaban tan bien definidos y acababan en bulbos tan semejantes a botones terminales, que los tomamos por ramificaciones sinápticas (Fig. 13). Pueden aparecer aparentemente aislados en los cortes histológicos, muy semejantes realmente a fibras nerviosas (figura 14), o formando pequeños mechones, como los reproducidos en las figuras 15, 16, 17 y 18. Pero pronto caímos en la cuenta de que se trata de cortas

prolongaciones derivadas del citoplasma estirado de las células beta modificadas por la tiroidectomía. Así se ve en la figura 19, donde la prolongación nace en un grumo citoplásmico reticulado paranuclear y, luego, se divide enseguida en dos ramas que abrazan otra célula próxima. En la figura 20 la célula con prolongación filamentososa presenta el grumo citoplásmico reticulado y argirófilo en el lado opuesto, respecto al núcleo, del que la prolongación emerge, y la prolongación misma presenta dos ensanchamientos bulbosos, uno de ellos terminal. Las figuras 21 y 22 contienen bellas células piriformes que consideramos ejemplo típico de la morfología que estamos describiendo; la figura 21 muestra la disposición piriforme, el retículo argirófilo paranuclear en el citoplasma y la prolongación con su bulbo terminal dispuesto sobre un vaso sanguíneo. Una buena muestra de prolongaciones filamentosas precoces, en células beta todavía argentafines y de distribución periférica en relación con el lobulillo, es decir, yuxtasinusales, se ve en la figura 22.

## **Discusión**

### a) *Valoración de las células argentafines*

Nos parece claro que las células beta, variedad de células basófilas en la hipófisis anterior, a las que se atribuye actividad tirotrópica, son las células argentafines que, por haber sido descubiertas por los autores<sup>2</sup> en los

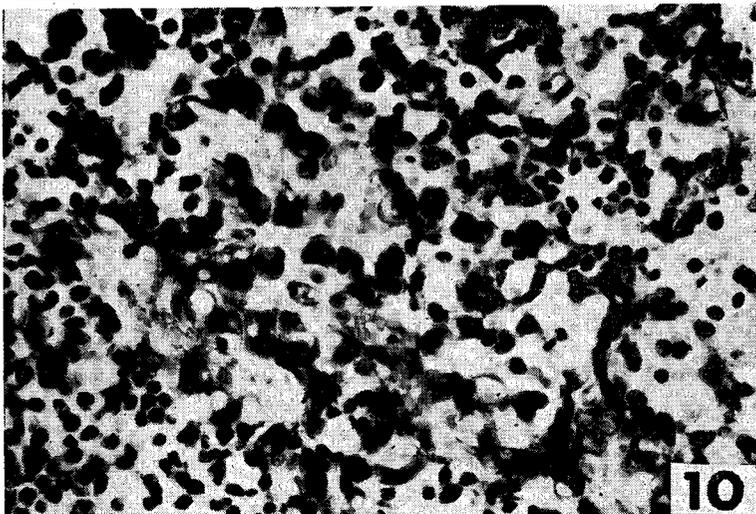
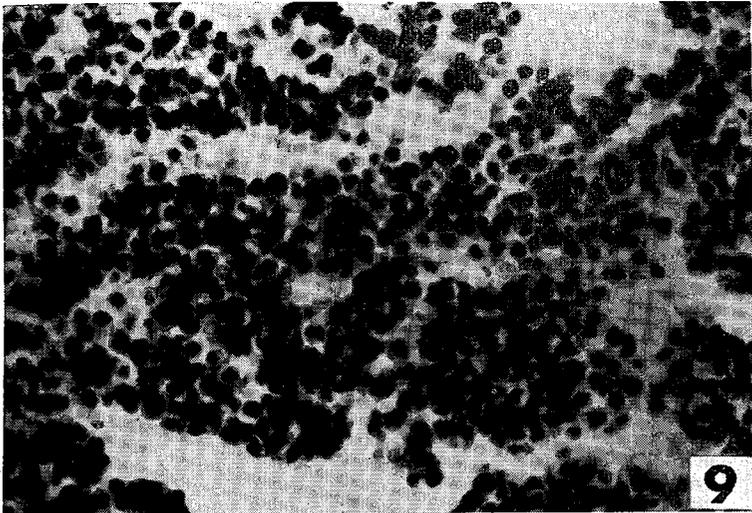


FIG. 9. En el campo de la adenohipófisis aquí reproducido, se conservan las células no alteradas, de pequeño tamaño y aspecto homogéneo. Método de Barroso-Moguel. X 250.

FIG. 10. Compárese con la anterior; pertenece a la misma adenohipófisis, pero ahora el campo muestra células de la tiroidectomía. Método de Barroso-Moguel. X 250.

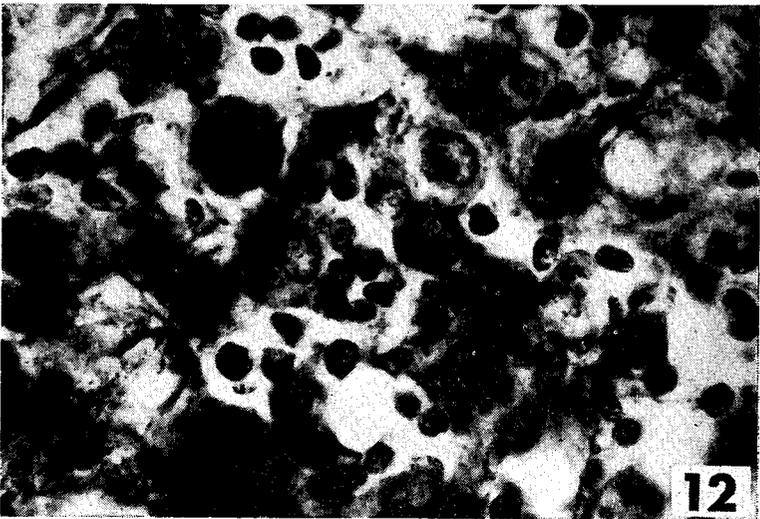
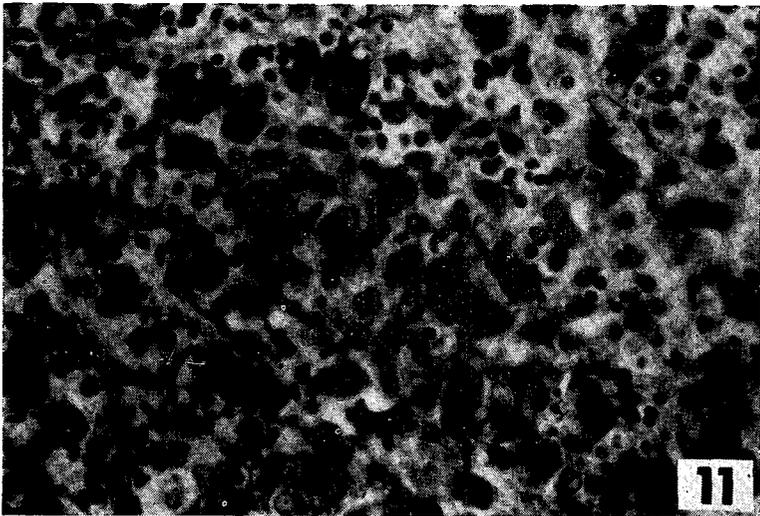


FIG. 11. Progreso de las alteraciones celulares a la cuarta semana posttiroidectomía; las grandes células empiezan a dominar sobre las pequeñas normales. Método de Barroso-Moguel. X 250.

FIG. 12. Campo semejante al anterior donde destacan mejor los caracteres morfológicos de las células de la tiroidectomía en la adenohipófisis. Método de Río Hortega. X 600.

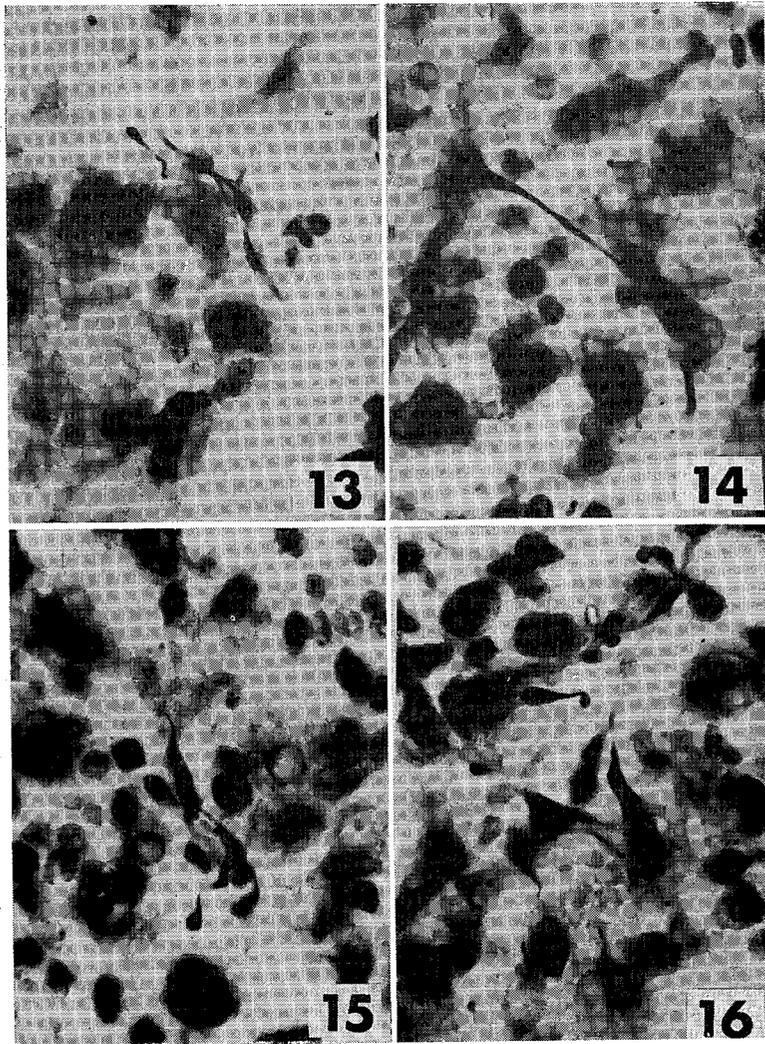


FIG. 13. Filamentos argirófilos, semejantes a fibras nerviosas, presentes en la adenohipófisis del perro cuatro semanas después de la tiroidectomía. Método de Barroso-Moguel. X 600.

FIG. 14. Otro filamento aislado sin relaciones claras con los elementos celulares vecinos. Método de Barroso-Moguel. X 600.

FIG. 15. Mechones de filamentos argirófilos que recuerdan por su morfología a terminaciones sinápticas, Método de Barroso-Moguel. X 600.

FIG. 16. Las formaciones filamentosas se hacen más densas en los bordes de los lobulillos, junto a las células argentifanes. Método de Barroso-Moguel. X 600.

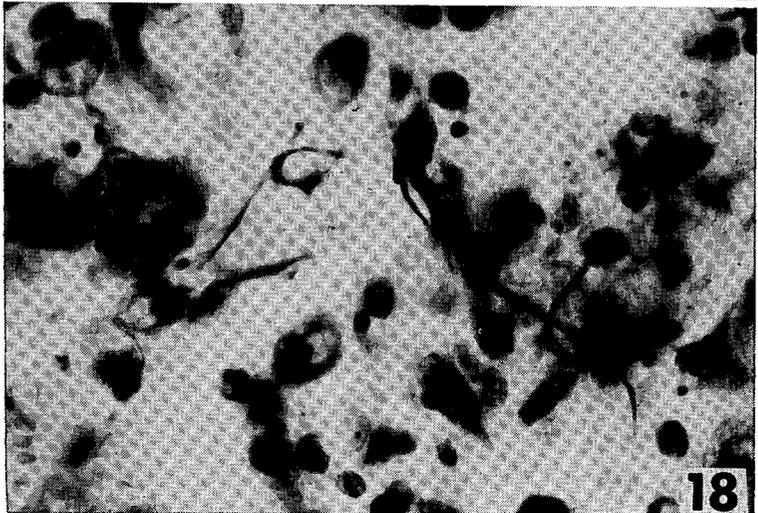
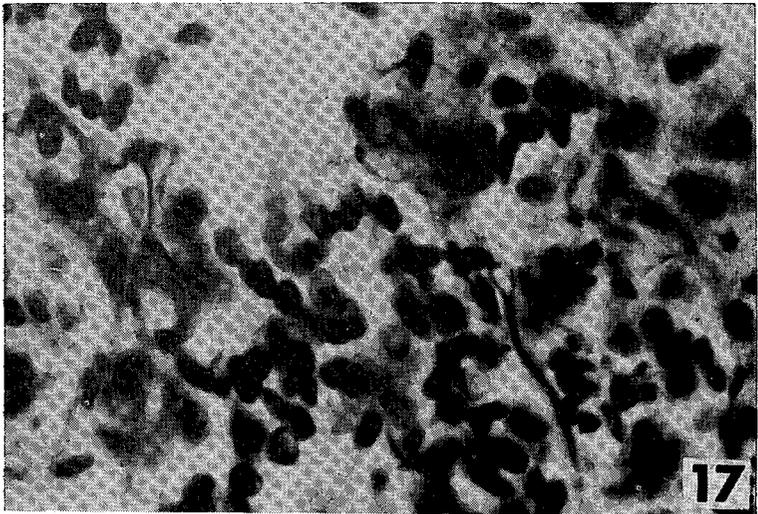


FIG. 17. Aquí los filamentos de la adenohipófisis posttiroidectomía son más polimorfos que las fibras nerviosas y demuestran su tendencia al aislamiento y a no formar fascículos. Método de Barroso-Moguel. X 600.

FIG. 18. Otro detalle del polimorfismo y de la independencia de los filamentos argirófilos. Método de Barroso-Moguel. X 600.

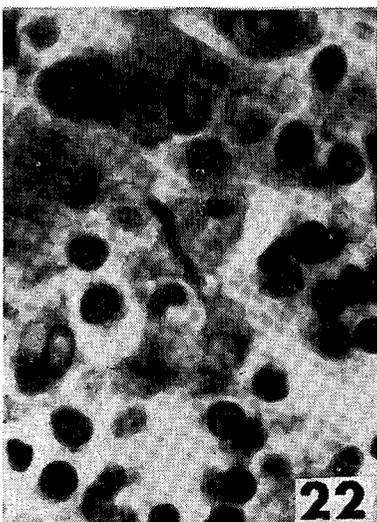
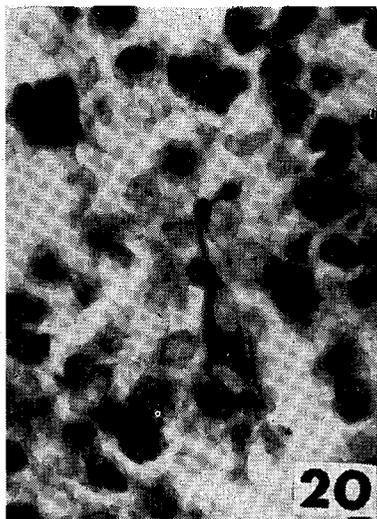


FIG. 19. Aquí el filamento bifurcado que ocupa el centro de la fotografía procede de la extremidad argentafín de una célula tirotrópica alterada. Método de Barroso-Moguel. X 600.

FIG. 20. Célula de citoplasma argentafín con prolongación filamentososa terminada en doble nódulo. La disposición neuroide del núcleo es muy aparente. Método de Barroso-Moguel. X 600.

FIG. 21. Otra célula monopolar de citoplasma argentafín y núcleo neuroide, con prolongación filamentososa adaptada a un vaso sanguíneo. Método de Barroso-Moguel. X 600.

FIG. 22. Esta célula monopolar ha perdido la argentafinidad citoplásmica y su prolongación aparece gruesa y corta, verosimilmente en periodo de reabsorción. Método de Barroso-Moguel. X 600.

adenomas "cromófobos", tomamos en trabajo anterior por una variedad de células sin granulaciones tingibles con anilinas. Tales células son grandes, tienen núcleo de armazón cromático laxo, forma poliédrica y situación marginal en los lobulillos, como es propio de las células beta. No podemos asegurar que las granulaciones argentafines sean las mismas basófilas, pero nos parece casi seguro; unas y otras tienen igual tamaño, idéntica distribución y caracteres semejantes; son además, tan abundantes cuando se tiñen con cualquiera de las dos técnicas, que parece imposible no sean las mismas. Probablemente contienen ácido ribonucleico y una substancia reductora de la plata; serotonina, catecolamina u otra. La intervención de las células argentafines en el desarrollo de los tumores tirotrópicos de la hipófisis es una prueba más, y definitiva, de que se trata de células beta o tirotrópicas.

b) *Relación entre contenido hormonal y granularidad celular*

Nos parece de gran interés el hecho, notado por Purves y Griesbach,<sup>79</sup> de que las células tirotrópicas, aún en total ausencia de sus granulaciones, deben segregarse tirotrópica, si bien sea en cantidad disminuída. Como todos los indicios señalan que las granulaciones de las células beta representan el substrato morfológico de hormona tirotrópica, tal aparente discrepancia podría explicarse admitiendo que la reacción histoquímica, como así sucede en otros casos similares, necesita de

una cierta concentración del producto para ser positiva.

Otro dato importante es el destacado por Furth y Clifton:<sup>1</sup> inmediatamente después de su aislamiento, el contenido hormonal de algunos tumores tirotrópicos de la hipófisis es hasta diez veces el de la glándula normal. Pasajes sucesivos se acompañan de disminución gradual en la secreción de la hormona, especialmente en las metástasis, que pueden quedar totalmente desprovistas de hormona tirotrópica. Estos hechos pudieran explicarse, según los propios autores mencionados, por la falta de conexiones entre el tumor y los centros hipotalámicos. Tales conexiones parecen indispensables para que la elaboración hormonal se produzca. Es muy probable que las conexiones hipotalámico hipofisarias se produzcan a través de la circulación que se aleja del tumor local y está ausente en las metástasis.

c) *Interpretación de las células "cromófobas"*

El hecho de que los adenomas tirotrópicos de la hipófisis estén formados por células sin granulaciones, como las cromófobas, nos obliga a ser muy cautos en la interpretación de los adenomas "cromófobos" que encontramos frecuentemente en la especie humana. Hemos publicado<sup>2</sup> que los adenomas "cromófobos" de la hipófisis son tumores argentafines. Es decir, ahora que sabemos cómo las células argentafines de la hipófisis anterior son células beta, debemos pensar consecuentemente que los adenomas "cromófobos"

del hombre son en realidad adenomas basófilos degranulados. Puesto que el tumor tirotrópico es también un adenoma de células beta degranuladas, debería estudiarse la función tiroidea con todo cuidado en los enfermos de adenoma "cromóforo" de la hipófisis. Nadie ha llamado la atención acerca de una relación del adenoma humano con el cuerpo tiroideo, y el adenoma tirotrópico experimental debe ir precedido de tiroidectomía; por lo tanto, parece que no hay muchas posibilidades de que los portadores de adenoma "cromóforo" sean necesariamente hipotiroideos. Pero podría estar elevada en el tumor o en la sangre del enfermo la concentración de hormona tirotrópica, quizá también la de la gonadotrópica. Aunque no fuese así, el estudio de la función tiroidea en los portadores de adenoma "cromóforo" sigue siendo interesante, ya que el adenoma tirotrópico puede prender, cuando se hace autónomo, en individuos con función tiroidea normal.

Otra deducción importante del conocimiento según el cual las células de los adenomas tirotrópicos se derivan de las células argentafines, se investigar la presión arterial y la excreción urinaria de catabolitos de las catecolaminas y de la serotonina en los enfermos portadores de adenoma "cromóforo" de la hipófisis. Esta investigación se plantea más difícil, puesto que en el tumor mismo pueden haber escasas granulaciones representativas de substancias hipertensoras. Sin embargo, debe aceptarse la posibilidad de que tales substancias pudieran encontrarse

en exceso en algún momento de la evolución del tumor.

En el trabajo de Calcáneo Vidal<sup>99</sup> se concluye que el cerebro, y sobre todo la hipófisis de los mismos perros tiroidectomizados utilizados para este trabajo, tenían mucha mayor cantidad de serotonina que los normales. Puesto que dicha serotonina no pudo reconocerse histoquímicamente en los tejidos correspondientes, pero la reacción argentafín resultó notablemente aumentada en el lóbulo anterior de la hipófisis inmediatamente antes del desarrollo tumoral, es posible postular como hipótesis de trabajo: a) que la serotonina elaborada en el encéfalo pudiera ser canalizada hacia la hipófisis anterior y b) que dicha canalización, también la de la hormona tirotrópica, pudiera ser la responsable del desarrollo del tumor; y que la serotonina quizá se vacía de las células y pase al intersticio donde, pese a su labilidad ante las aminoxidasas, se conserve durante cierto tiempo. Así podríamos explicarnos el aumento de serotonina en la hipófisis con escasas granulaciones argentafines. Nótese que la misma discrepancia se observa con la hormona tirotrópica, muy abundante bioquímicamente en tumores con escasas granulaciones basófilas. Al menos, la gran mayoría de los autores consultados expresa la opinión, a la que nos adherimos, de que el almacenamiento excesivo de la hormona tirotrópica, no utilizada en los animales tiroidectomizados, podría ser la causa del adenoma tirotrópico.

#### d) *Las células neuronoides*

El último punto que queremos comentar se refiere al aspecto neuronoide que adoptan las células tirotrópicas durante un largo período de su evolución. Dicho período se inicia en el perro al final de la primera semana después de la tiroidectomía, y cesa inmediatamente antes de formarse el adenoma, habiendo desaparecido prácticamente a las siete semanas. Como hemos señalado con detalle al hablar de nuestros resultados, consiste en que las células tirotrópicas pierden sus granulaciones y se estiran, transformado parte del citoplasma en una prolongación filamentososa. La prolongación se inicia en el extremo aguzado de un soma piriforme, y termina a corta distancia, con pocas o ninguna dicotomía previa, en una tumefacción bulbosa densa. La prolongación misma parece formada por estrecha asociación de filamentos primarios muy argentafines, que nacen en un retículo paranuclear muy semejante a las neurofibrillas, tanto desde el punto de vista morfológico como del histoquímico. Como al mismo tiempo el núcleo celular se hace vesiculoso y desarrolla un grueso nucléolo granuloso, el parecido de estas formas transitorias de células beta con las neuronas, sobre todo con sus predecesoras jóvenes que los embriólogos califican de neuroblastos monopares, es sorprendente.

Debido a que las primeras fibras nos parecieron terminaciones nerviosas, pusimos mucho interés en demostrar si sus bulbos terminales representaban sinapsis. En la experiencia que te-

nemos hasta ahora, no parece que las prolongaciones de las células beta, en su transformación neoplásica, adquieran relaciones sinápticas. Por ello y con la experiencia que hemos adquirido estudiando el cuerpo carotídeo normal y sus tumores, usando los mismos métodos histopatológicos, debemos tomar en cuenta que las células piriformes del primer período de la adenohipófisis posttiroidectomía, representan elementos temporalmente diferenciados para la quimiorrecepción.

#### Conclusiones

1. Las células argentafines de la adenohipófisis, descritas por nosotros en un trabajo anterior y relacionadas entonces con las células cromóforas, son en realidad células beta, tirotrópicas, dentro del grupo de las basófilas.

2. En el perro, la tiroidectomía quirúrgica va seguida de hiperplasia de las células argentafines de la porción glandular.

3. También en trabajo anterior demostramos que los adenomas "cromóforos" de la hipófisis en la patología humana son tumores argentafines. A la luz de lo que se publica en este trabajo, se recomienda que en los enfermos portadores de tales adenomas "cromóforos" deben investigarse: a) la función tiroidea; b) la presión arterial c) la presencia en el tumor, en la sangre y en la orina, de catecolaminas y de serotonina o sus catabolitos y d) la concentración en la sangre y en el tumor de hormona tirotrópica, quizá también de la gonadotrópica.

4. Desde el final de la primera

semana hasta la séptima después de la tiroidectomía en el perro, las células beta, argentafines, de la hipófisis anterior, sufren un cambio morfológico peculiar; se transforman en elementos piriformes con una prolongación corta y poco ramificada, que termina en dilataciones bulbosas; el desarrollo de una red citoplásmica parecida a las neurofibrillas y los cambios en el núcleo, que se hace vesiculoso y con gran nucléolo granular, contribuyen a que dichas células se parezcan sorprendentemente a neuroblastos monopolares, también a las células principales quimiorreceptoras del cuerpo carotídeo. La transformación no es permanente, y las células del adenoma no presentan prolongaciones demostrables con las técnicas utilizadas.

5. Las prolongaciones de las células beta, aparecidas durante su transformación neoplásica, no establecen relaciones sinápticas ostensibles con elementos vecinos.

#### REFERENCIAS

1. Furth, J. y Clifton, K. H.: *Experimental pituitary tumours. Hormone Production in endocrine tumours*. Ciba Foundation Coloquia on Endocrinology. 12: 3, 1958.
2. Barroso-Moguel, R. y Costero, I.: *Bases histoquímicas de los síndromes hipertensivos en los tumores que elaboran neurohormonas*. Libro Conmemorativo del Primer Centenario. México, Academia Nacional de Medicina. Vol. 1, p. 13.
3. Costero, I.; Barroso-Moguel, R.; Chévez, A.; Contreras, R.; Vargas, A. y Bravo, L. M.: *Segundo symposium sobre los más recientes progresos en las bases morfológicas de la hipertensión arterial*. Arch. Inst. Cardiol. Méx. 35: 175, 1965.
4. Langer, C.: *Ueber zystische Tumoren im Bereich des Infundibulum cerebri*. Zeitschr Heilk. 13: 57, 1892.
5. Comte, L.: *Contribution a l'étude de l'hypophyse humaine et des relations avec le corps thyroïde*. Beitr. path. Anat. u. allg. Path. 23: 90, 1898.
6. Benda, C.: *Klinisch-anatomische Beiträge zur Lehre von der Akromegalie*. Deutsch. med. Wochenschr. 32: 536, 1901.
7. Fröhlich, A.: *Ein Fall von Tumor des Hypophysis cerebri ohne Akromegalie*. Wien. klin. Rundsch. 47: 48, 1901.
8. Launois, P. E.: *Les cellules sidérophiles de l'hypophyse chez la femme enceinte*. C. R. Soc. Biol. 55: 450, 1903.
9. Launois, P. E.: *Sur l'existence des restes embryonnaires dans la portion glandulaire de l'hypophyse humaine*. C. R. Soc. Biol. 55: 1578, 1903.
10. Erdheim, J.: *Ueber Hypophysengangsgeschwülste und Hirncholesteatome*. Sitzungsberichte Akad. Wien. 112: 537, 1904.
11. Fichera, G.: *Sur l'hypertrophie de la glande pituitary consécutive à la castration*. Arch. ital. Biol. 43: 405, 1905.
12. Kon, J.: *Seltene Tumoren des Hypophysengend (Teratom, Peritheliom, teleangiectatisches Sarkom)*. Beitr. path. Anat. 44: 233, 1908.
13. Erdheim, J. y Stumme, E.: *Ueber die Schwangerschaftsveränderungen der Hypophyse*. Beitr. pathol. Anat. u. Pathol. 46: 1, 1909.
14. Köhn, A.: *Ueber das Pigment in der Neurohypophyse des Menschen*. Arch. mikrosk. Anat. u. Entwicklungsgesch. 75: 26, 1909.
15. Strada, F.: *Beiträge zur Kenntnis der Geschwülste der Hypophyse und der Hypophysengend*. Virchows Arch. 203: 1, 1911.
16. Cushing, H.: *The Pituitary Body and its Disorders*. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1912.
17. Berblinger, W.: *Diabetes insipidus und Tumor der Hypophyse*. Verhandl. deutsch. pathol. Ges. 16: 272, 1913.
18. Zuckermann, S.: *Ueber einen Hypophysenbefund bei Schilddrüsenaplasie*. Frankf. Zeitschr. Path. 14: 143, 1913.
19. Kraus, E. J.: *Die Beziehungen der Zellen des Vorderlappens der menschlichen Hypophyse zueinander unter normalen Verhältnissen und in Tumoren*. Beitr. pathol. Anat. u. allg. Pathol. 58: 159, 1914.

20. Simmonds, M.: *Ueber Hypophysisschwund mit tödlichem Ausgang*. Deutsch. med. Wochenschr. 7: 322, 1914.
21. Westerhof, O.: *Die Plattenepithelgeschwülste des Hypophysenganges*. Inaug. Diss., Giessen, 1915.
22. Aschner, B.: *Ueber das Stoffwechsel und Eingeweidezentrum im Zwischenhirn, seine Beziehung zur inneren Sekretion (Hypophyse, Zierbeldrüse) und zum Diabetes insipidus*. Berlin. klin. Wochenschr. 28: 772, 1916.
23. Erdheim, J.: *Nanosomia pituitaria*. Beitr. pathol. Anat. u. allg. Pathol. 62: 302, 1916.
24. Frank, M.: *Veränderungen an den endokrinen Drüsen bei Dementia praecox*. Zeitschr. angew. Anat. und. Konstitutionslehre. 5: 23, 1919.
25. Hoeppli, R.: *Ueber das Strukturbild der menschlichen Hypophyse bei Nierenkrankungen*. Frankfurt. Zeitschr. Path. 26: 22, 1922.
26. Kraus, E. J.: *Zur Pathologie der basophilen Zellen der Hypophyse. Zugleich ein Beitrag zur Pathologie des Morbus Basedowi und Addisoni*. Virchows Arch. 247: 421, 1923.
27. Berblinger, W.: *Zur Basophilenvermehrung im menschlichen Hirnanhang*. Zentralbl. allg. Path. u. path. Anat. 30: 617, 1919.
28. Berblinger, W.: *Die Menge der basophilen Epithelien in der Adenophypophyse des Menschen bei chronischer Glomerulonephritis, entzündlicher Schrumpfnieren, bei den Nephrosklerosen und bei Urämie*. Virchows Arch. 275: 230, 1929.
29. Rasmussen, A. T.: *A quantitative study of human hypophysis cerebri or pituitary body*. Endocrinology. 8: 509, 1924.
30. Waterston, D.: *Development of the hypophysis cerebri in man*. Trans. Roy. Soc. Edinburgh. 55: 125, 1926.
31. Rasmussen, A. T.: *The morphology of the pars intermedia of the human hypophysis*. Endocrinology. 12: 129, 1928.
32. Popa, G. y Fielding, Y.: *The vascular link between the pituitary and the hypothalamus*. Lancet. 2: 238, 1930.
33. Popa, G. y Fielding, Y.: *A portal circulation from the pituitary to the hypothalamic region*. J. Anat. 65: 88, 1930.
34. Severinghaus, A. E.: *Cytological studies on the anterior pituitary*. Anat. Rec. 52: 35, 1932.
35. Severinghaus, A. E.: *A cytological technique for the study of the anterior lobe of the hypophysis*. Anat. Rec. 53: 1, 1932.
36. Rasmussen, A. T.: *The relation of the basophilic cells of the human hypophysis to blood pressure*. Endocrinology. 20: 760, 1936.
37. Rasmussen, A. T. y Nelson, A. A.: *Pars intermedia basophil adenoma of the hypophysis*. Amer. J. Path. 14: 297, 1938.
38. Rasmussen, A. T.: *Changes in the proportion of cell types in the anterior lobe of the human hypophysis during the first nineteen years of life*. Amer. J. Anat. 86: 75, 1950.
39. Bissonnette, T. H.: *The influence of light upon pituitary activity*. Proc. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis. 17: 361, 1936.
40. Bissonnette, T. H.: *Influence of light on the hypophysis. Effects of long continued "night-lighting" on hypophysectomized female ferrets and those with optic nerves cut*. Endocrinology. 22: 92, 1938.
41. Wislocki, G. B.: *The meningeal relations of the hypophysis cerebri: II- An embryological study of the meninges and blood vessels of the human hypophysis*. Amer. J. Anat. 71: 95, 1937.
42. Wislocki, G. B.: *The vascular supply of the hypophysis cerebri of the cat*. Anat. Rec. 69: 361, 1937.
43. Wislocki, G. B.: *The vascular supply of the hypophysis cerebri of the rhesus monkey and man*. Proc. A. Res. Nerv. & Ment. Dis. 17: 48, 1938.
44. Costero, I. y Berdet, H.: *Estudio anatómico de 135 tumores de la hipófisis y del tracto hipofisario*. Soc. Med. Hosp. Gen. Méx., 1939.
45. Costero, I. y Berdet, H.: *Sobre el síndrome de Cushing, sin adenoma basófilo*. Rev. Med. Hosp. General, Méx. 9: 428, 1940.
46. Shanklin, W. M.: *On the origin of tumorettes in the human neurohypophysis*. Anat. Rec. 99: 297, 1947.
47. Gomori, G. A.: *A rapid one step trichrome stain*. Amer. J. Clin. Path. 20: 661, 1950.
48. Ritter, H. B. y Oleson, J. J.: *Combined histochemical staining of acid polysaccharides and 1, 2. glycol groupings in paraffin sections of rat tissues*. Amer. J. Path. 26: 639, 1950.

49. Halmi, N. S.: *Two types of basophiles in anterior pituitary of rat and their respective cytophysiological significance.* *Endocrinology*. 47: 289, 1950.
50. Halmi, N. S.: *The effects of graded doses of thyroxine on the anterior pituitary of hypothyroid male albino rats.* *Anat. Rec.* 112: 17, 1952.
51. Halmi, N. S.: *Two types of basocelles in the rat pituitary, thyrotrophs and gonadotrophs vs beta and delta cells.* *Endocrinology*. 50: 140, 1952.
52. Halmi, N. S.: *Differentiation of two types of basophils in the adenohypophysis of the rat and the mouse.* *Stain Technol.* 27: 61, 1952.
53. Halmi, N. S.: *Two types of basophils in the rat pituitary; "thyrotrophs" and gonadotrophs" vs. beta and delta cells.* *Endocrinology*. 50: 140, 1952.
54. Halmi, N. S.: *The effects of graded doses of thyroxin on the anterior pituitary of hypothyroid male albino rats.* *Anat. Rec.* 112: 17, 1952.
55. Gude, W. D.: *Modified Martins-Mallory stain for mouse pituitary gland.* *Stan technol.* 28: 161, 1953.
56. Farquhar, M. G.: *Corticotrophs of the rat adenohypophysis revealed by electron microscopy.* *Anat. Rec.* 118: 291, 1954.
57. Farquhar, M. G.: *Electron microscopic evidence suggesting granule formation within the Golgi apparatus.* *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 3: 319, 1957.
58. Farquhar, M. G.: *Origin and fate of secretory granules in cells of the anterior pituitary gland.* *Trans. N. Y. Acad. Sci.* 23: 346, 1961.
59. Farquhar, M. G.: *Fine structure and junction in capillaries of the anterior pituitary gland.* *Angiology*. 12: 270, 1961.
60. Farquhar, M. G. y Rinehart, J. F.: *Cytologic alterations in the anterior pituitary gland following thyroidectomy: an electron microscope study.* *Endocrinology*. 55: 857, 1954.
61. Wilson, W. D. y Ezrin, C.: *Three types of chromophil cells of the adenohypophysis.* *Amer. J. Path.* 30: 891, 1954.
62. Rinehart, J. F. y Farquhar, M. G.: *The fine vascular organization of the anterior pituitary gland. An electron microscopic study with histochemical correlations.* *Anat. Rec.* 121: 207, 1955.
63. Yamada, M.: *The constitution of anterior lobe cells of the pituitary gland observed by the electron microscope.* *Tokoku Med. J.* 61: 131, 1960.
64. Yamada, M.: *Histological studies on the anterior pituitary, with special reference to anterior lobe cells.* *Acta. Anat. Nippon.* 38: 9, 1963.
65. Barnes, B. G.: *Ciliated secretory cells in the pars distalis of the mouse hypophysis.* *J. Ultrastructural Res.* 5: 453, 1961.
66. Barnes, B. G.: *An electron microscopic study on the secretory cytology of the mouse anterior pituitary.* *Endocrinology*. 71: 618, 1962.
67. Hymer, W. C.: *Electron microscopic study of anterior pituitary gland from lactating and estrogen treated rats.* *Endocrinology*. 69: 81, 1961.
68. Kurosumi, K.; Matsuzawat, L. y Shibasaki, S.: *An electron microscopic study on the fine structures of the pars nervosa and pars intermedia and their morphological interrelation in the normal rat hypophysis.* *Gen. Comp. Endocrinol.* 1: 433, 1961.
69. Doerr-Schott, J.; Follenius, F. y Porte, A.: *Ultrastructure of a cyanophilus cell type of the anterior lobe of the pituitary in the male frog.* *C. R. Acad. Sci. (Paris)*. 254: 150, 1962.
70. Rennels, E. G.: *An electron microscopic study of the pituitary autograft cells in the rat.* *Endocrinology*. 71: 713, 1962.
71. Sano, M.: *Further studies on the delta cells of the mouse anterior pituitary as revealed by electron microscopic study with special reference to the mode of secretion.* *J. Cell. Biol.* 15: 85, 1962.
72. Doerr-Schott, J.: *Electron microscopic study of cytological changes in gonadotrophic beta cells of pituitary after castration in the male Rana temporaria.* *L. C. R. Soc. Biol.* 157: 664, 1963.
73. Theret, C. y Tomboise, F.: *Étude ultrastructurale des rapports expérimentaux entre des cellules alpha et des fibres neurovegetatives dans l'adenohypophyse du rat.* *Ann. Endocrinol.* 24: 421, 1963.
74. Rodríguez-Pérez, A. P.: *Contribución al conocimiento de la innervación de las glándulas endocrinas. III La innervación del lóbulo intermedio de la hipófisis revelada por el método de Champy-Maillet.* *Trab. Inst. Cajal Invest. Biol.* 54: 213, 1962.

75. Siperstein, E. R.: *Identification of adrenocorticotrophin-producing cell in the rat hypophysis by autoradiography*. J. Cell. Biol. 37: 521, 1963.
76. Echave Llanos, J. M.; Bade, E. G. y Vilchez, C. A.: *Modificaciones citológicas de la pars distalis de la hipófisis del gato después de la administración de insulina*. Rev. Soc. Argent. Biol. 38: 201, 1962.
77. Echave Llanos, J. M.; Vilchez, C. A. y Bade, E. G.: *El aldehído fuchsina en la tinción de la pars distalis de la hipófisis del sapo Bufo arenarum*. Hensel. Rev. Soc. Argent. Biol. 38: 210, 1962.
78. Bade, E. G. y Echave Llanos, J. M.: *Citología de la pars distalis de la hipófisis del gato*. Rev. Soc. Argent. Biol. 38: 184, 1962.
79. Alquier, W.: *Sur les modifications de l'hypophyse apres l'extirpation de la thyroïde ou des suprarenales chez le chien*. J. Physiol. et Path. gen. 9: 492, 1907.
80. Cimoroni, A.: *Sur l'hypertrophie de l'hypophyse cerebrale chez les animaux thyroïdectomisés*. Arch. sci. biol. 48: 387, 1907.
81. Lebedewa, N. S.: *Der histophysiologische Effekt der Thyroïdektomie im Hypophysenvorderlappen der Ratte*. exper. Path. U. Pharmakol. 183: 15, 1936.
82. Vivien, J. H.: *Contribution a l'étude de la physiologie hypophysaire dans ses relations avec l'appareil génital, la thyroïde et les corps suprarenaux chez les poissons selaciens et téleostéens Scyllorhinus canicula et Gobius paganellus*. Bull. Biol. France et Bel. 75: 257, 1941.
83. Gorbman, A.: *Tumorous growth in the pituitary and trachea following radiotoxic dosages of I<sup>131</sup>*. Proc. Soc. Exper. Biol. & Méd. 71: 237, 1949.
84. Gorbman, A.: *Functional and structural changes consequent to high dosages of radioactive iodine*. J. Clin. Endocrinol. 10: 1177, 1950.
85. Goldberg, R. C. y Chaikoff, I. L.: *The cytological changes that occur in the anterior pituitary glands of rats injected with various doses of I<sup>131</sup> and their significance in the estimation of thyroid function*. Endocrinology. 146: 91, 1950.
86. Goldberg, R. C. y Chaikoff, I. L.: *On the nature of the hypertrophied pituitary gland induced the mouse by I<sup>131</sup> injections and the mechanism of its development*. Endocrinology. 48: 1, 1951.
87. Futh, J. y Burnett, W. T. Jr.: *Hormone-secreting transplantable neoplasms of the pituitary induced by I<sup>131</sup>*. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 78: 222, 1951.
88. Purves, H. D. y Griesbach, W. E.: *Observations on the acidophil cell changes in the pituitary in thyroxine deficiency states. I. Acidophil degranulation in relation to goitrogenic agents and extrathyroidal thyroxine synthesis*. Brit. J. Exper. Path. 27: 170, 1946.
89. Purves, H. D. y Griesbach, W. E.: *The site of thyrotrophin and gonadotrophin production in the rat pituitary studied by McManus-Horchkiss staining of glycoprotein*. Endocrinology. 49: 244, 1951.
90. Purves, H. D. y Griesbach, W. E.: *Specific staining of the thyrotrophic cell of the rat pituitary by the Gomori stains*. Endocrinology. 49: 427, 1951.
91. Purves, H. D. y Griesbach, W. E.: *The significance of the Gomori staining of the basophiles of the rat pituitary*. Endocrinology. 49: 652, 1951.
92. Furth, J. Gadsden, E. L. y Burnett, W. T. Jr.: *Autonomous transplantable pituitary tumors arising in growths dependent on absence of the thyroid gland*. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 80: 4, 1952.
93. Furth, J.; Burnett, W. T. Jr. y Gadsden, E. L.: *Quantitative relationship between thyroid function and growth of pituitary tumors secreting TSH*. Cancer Res. 13: 298, 1953.
94. Gadsden, E. L. y Furth, J.: *Effect of thyroid hormone on growth of thyrotrophin-secreting pituitary tumors*. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 83: 511, 1953.
95. Halmi, N. S.; Spirtos, B. N.; Bogdanove, E. M. y Lipner, H. J.: *A study of various influences on the iodine concentrating mechanism of the rat thyroid*. Endocrinology. 52: 19, 1953.
96. Farquhar, M. G. y Rinehart, J. F.: *Electron microscopic study of castrate rats*. Endocrinol. 54: 516, 1954.
97. Furth, J.: *Morphologic changes associated with thyrotrophin-secreting pituitary tumors*. Amer. J. Path. 30: 421, 1954.
98. Halmi, N. S. y Gude, W. D.: *The morphogenesis of pituitary tumors in-*

- duced by radiothyroidectomy in the mouse and the effects of their transplantation on the pituitary body of the host.* Amer. J. Path. 30: 403, 1954.
99. Calcáneo Vidal, F.: *Relaciones neuroendocrinas: determinación de serotonina en distintas zonas cerebrales de perros tiroidectomizados.* Tesis profesional. Facultad de Medicina U. N. A. M. México, 1965.
100. Masson, P.: *La glande endocrine de l'intestin chez l'homme.* C. R. Acad. Sc. 158: 59, 1914.
101. Erspamer, V. y Asero, B.: *Identification of enteramine, the specific hormone of enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine.* Nature. 169: 800, 1952.
102. Page, I. H.; Corcoran, A. C.; Udenfriend, S.; Sjoerdsma, A. y Weissbach, H.: *Argentaffinoma as endocrine tumour.* Lancet. 1: 198, 1955.

## COMENTARIO OFICIAL

GERMÁN GARCÍA<sup>1</sup>

DURANTE los últimos 25 años, el estudio de los tumores funcionantes ha experimentado un progresivo incremento. De una parte, se agrupan los capaces de producir hipertensión arterial sistémica, de los que el feocromocitoma, el tumor del cuerpo carotídeo, los neuroblastomas simpáticos y simpatocitomas, el tumor de células hiliares del ovario, algunos bocios, ciertos adenomas de la corteza suprarrenal y las hiperplasias isquémicas del complejo yuxtglomerular del riñón, son los principales. De otra parte, quedan reunidas las neoformaciones de las glándulas endocrinas que elaboran hormonas en cantidad elevada o de naturaleza diferente a la normal, como ocurre en la adenohipófisis, el cuerpo tiroideos, el ovario, la placenta, la médula y la corteza suprarrenales, el testículo y los islotes de Langerhans.

Los principales avances conseguidos en ese campo se deben a los progresos en las técnicas de investigación, sobre todo en lo que se refiere a los micrométodos para el análisis químico que, valiéndose de la cromatografía, la autorradiografía y la espectrometría, han conseguido determinar cantidades hasta de  $10^{-9}$  y  $10^{-12}$  g., con error

menor de 10%, en muchos de los componentes celulares. La asociación de la histología con la bioquímica está por ello resultando altamente fructuosa. Los doctores Costero y Barroso-Moguel han abordado hace ya años el tema de los tumores funcionantes, aplicando a su estudio morfológico técnicas con valor histoquímico derivadas de las impregnaciones argénticas, tan dentro de su dominio, y están obteniendo resultados originales de extraordinaria novedad.

La reseña bibliográfica presentada por la Dra. Barroso-Moguel corresponde a un tremendo esfuerzo de síntesis perfectamente coordinada y comprensible, ya que las fuentes de información sobre el tema parecen inagotables por lo abundantes y variadas, también con frecuencia discordantes y hasta contradictorias.

El descubrimiento de células argentafines en la adenohipófisis normal y en los adenomas "cromófobos" resulta un hecho de imprevisible trascendencia; para valorarlo con precisión urge averiguar, con histoquímica más amplia y con microscopía electrónica, así como también con las investigaciones clínicas propuestas por los autores, la naturaleza bioquímica y el papel funcional

<sup>1</sup> Académico numerario. Hospital Español de México.